

REVISIONI  
REVIEWS

e&o

# Stato della ricerca scientifica in materia di alimentazione e nutrizione

## The state of the art on nutrition, food safety and food security

Guglielmo Bonaccorsi,<sup>1</sup> Chiara Lorini,<sup>2</sup> Barbara Rita Porchia,<sup>3</sup> Leonardo Capecchi,<sup>3</sup> Marcella Malavolti,<sup>4</sup> Gabriella Aggazzotti<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Università degli studi di Firenze, Dipartimento di medicina sperimentale e clinica, Sezione health services research; <sup>2</sup>Università degli studi di Firenze, Dipartimento di scienze della salute; <sup>3</sup>Università degli studi di Firenze, Scuola di specializzazione in igiene e medicina preventiva; <sup>4</sup>Università degli studi di Modena, Dipartimento di medicina diagnostica, clinica e di sanità pubblica

**Corrispondenza:** Guglielmo Bonaccorsi; e-mail: [guglielmo.bonaccorsi@unifi.it](mailto:guglielmo.bonaccorsi@unifi.it)

### Riassunto

La sanità pubblica italiana sta vivendo una difficile fase di ripensamento dei suoi assetti organizzativi e della capacità di dare risposta ai bisogni dei cittadini. Il razionamento delle prestazioni, insieme con la riduzione delle risorse umane e tecnologiche, sembrano farsi particolarmente sentire in uno dei capisaldi del Dipartimento di prevenzione, il Servizio di igiene degli alimenti e della nutrizione (SIAN).

Il sostegno alla ricerca in igiene alimentare e nutrizionale trova la sua ragione anche nella pericolosa deriva efficientista imboccata dal nostro Paese.

Per comprendere l'orientamento della ricerca in materia di igiene degli alimenti e igiene della nutrizione abbiamo interrogato Pubmed e utilizzato Google Ngram Viewer<sup>®</sup>, grazie ai quali abbiamo approfondito alcune aree tematiche di interesse in termini di novità e di miglioramento potenziale della pratica professionale. Il contributo italiano alla ricerca alimentare è, nel complesso, ancora limitato.

Tale esplorazione ha permesso di delineare come, oggi, ricerca e servizi territoriali debbano creare un'alleanza virtuosa per la creazione di sistemi sanitari sostenibili.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 8-13)

**Parole chiave:** ricerca, alimentazione, nutrizione, prevenzione, sicurezza

### Abstract

In Italy, public health is experiencing a phase of crisis. A contraction of services and a staff reallocation have affected in particular Food Hygiene services.

We explored Pubmed and Google Ngram Viewer<sup>®</sup> to define the state of the art of research in food and nutritional field from a quantitative point of view and we focused on some areas of interest in terms of improvement of professional practice.

The Italian contribution to food and nutritional research is still limited. Our findings seem to demonstrate the need of an alliance between the world of research and Public Health services, so as to develop a sustainable and effective health system.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 8-13)

**Key words:** research, food safety, food security, nutrition, prevention

### INTRODUZIONE

Se la ricerca guida le politiche sanitarie, alla luce dell'evidenza e dell'appropriatezza per il massimo numero di cittadini e per i massimi livelli sostenibili di salute, l'alleanza virtuosa che si crea produce effetti a cascata di tipo sinergico. I prodotti della ricerca (tanto studi primari, quanto secondari) possono e debbono avere riscontro pratico sulla qualità e sull'efficacia dei servizi di

prevenzione: considerare lo stato dell'arte della ricerca permette, indirettamente, di giudicare anche l'interesse complessivo che il Paese, le Regioni e gli organismi competenti hanno deciso di dedicare (o non dedicare) ad alcune fondamentali problematiche di salute pubblica quali quelle agite nell'ambito dei Servizi di igiene degli alimenti e della nutrizione (SIAN).

Come messo in evidenza dalla strategia propugnata dal World

Cancer Research Fund International, è stato spesso possibile tradurre le conclusioni di studi scientifici appropriati in evidenze applicate a scelte politiche e normative.<sup>1</sup> Purtroppo, i progressi complessivi, ottenuti dalla trasposizione delle evidenze scientifiche in *policies* e in pratiche agite dagli operatori, sono ancora sproporzionatamente bassi e tali da non favorire ulteriori progressi in campo scientifico.

Gli attuali sistemi alimentari sono infatti la sommatoria di diversi sottosistemi interconnessi (produzione, distribuzione, acquisto, consumo), il cui equilibrio dovrebbe produrre una corretta alimentazione delle comunità.

Lo sviluppo di un sistema per e a favore della salute dei cittadini deve, inevitabilmente, essere volto anche verso un'ottica sostenibile, sia in ambito sanitario sia in altre dimensioni (sociale, politica, economica, culturale).

Il prezzo da pagare per sostenere l'attuale sistema alimentare è assai elevato: in un lavoro di Johan Rockström pubblicato nel 2009 su *Nature* sono chiaramente individuati e quantificati i confini del pianeta che sono già stati superati (cambiamento climatico, tasso di perdita di biodiversità, ciclo dell'azoto e del fosforo), tutti intimamente connessi al modello alimentare e nutrizionale creato, con danni evidenti a livello globale.<sup>2</sup> E, come documentato da sir John Beddington, l'incremento di richiesta per cibo, acqua ed energia atteso per il 2030 oscilla tra il 30 e il 50%.<sup>3</sup>

In questo quadro complesso e, per certi versi, sconcertante, esistono anche precise responsabilità dal mondo accademico: la gran parte delle ricerche in ambito nutrizionale sono sponsorizzate, con un legittimo sospetto sull'indipendenza di giudizio dei risultati prodotti e messi a disposizione.

Produrre ricerca indipendente in tali ambiti consente invece di ripensare atteggiamenti, politiche, gestione di un sistema che rischia di non essere più a lungo sostenibile. E date tali premesse, la ricerca in sanità pubblica dovrebbe servire a tutti, secondo regole non permissive di interessi privati. I benefici generati debbono riguardare intere popolazioni, per una reale crescita della dimensione civile della nostra società.

Quanto sia importante che il mondo della ricerca in igiene si confronti e studi gli aspetti dell'alimentazione e della nutrizione è testimoniato anche dalla dimensione francamente sanitaria del problema: in termini di DALYs e di *global burden*

*of disease*, la dieta è un fattore determinante dei grandi gruppi di patologie cronic-degenerative.<sup>4</sup>

Abbiamo dunque deciso di esplorare la letteratura scientifica recente secondo alcuni criteri prestabiliti: l'utilità della ricerca per la pratica professionale degli operatori sul campo; le novità e il rilancio della cultura nella sanità pubblica, a favore delle prestazioni e degli interventi appropriati; il confronto con Paesi che hanno approfondito e sperimentato scelte di salute efficaci in tali ambiti.

Scopo del presente lavoro è rappresentare, attraverso una strategia di ricerca predeterminata, un quadro indicativo, seppur delimitato, della produzione scientifica in alcune aree tematiche dell'igiene degli alimenti e della nutrizione.

### MATERIALI E METODI

La ricerca è stata effettuata su Pubmed, il principale motore di ricerca biomedica che include più di 24 milioni di citazioni, attraverso la costruzione di un stringa composta da tre parti: una relativa all'ambito alimentare, una alla sfera della sanità pubblica e una a una specifica tematica correlata all'alimentazione e alla nutrizione (figura 1).

Per ciascuna porzione della stringa abbiamo selezionato una combinazione di parole chiave. Nello specifico, per la parte che identifica la macroarea dell'alimentazione e della nutrizione abbiamo utilizzato tutti i MeSH terms correlati alle parole «food», «diet» e «nutrition» uniti dall'operatore booleano OR con riferimento al lavoro di Sanz-Valero e Wanden-Berghe, oltre alle tre parole libere «food», «diet» e «nutrition».<sup>5</sup> Per la parte della stringa relativa alla sanità pubblica abbiamo prediletto l'uso di parole libere («public health» OR «prevention»), invece dei termini MeSH, per avere una maggiore sensibilità.

Per formulare la parte della stringa specifica abbiamo considerato sei aree sulla base delle ricadute che la ricerca può generare per la realizzazione di programmi di sanità pubblica fondati sull'evidenza e alla luce dell'attuale contesto socioeconomico. Le aree individuate sono state le seguenti: l'alfabetizzazione nutrizionale, l'alimentazione e la nutrizione in tempo di crisi, la sostenibilità alimentare e nutrizionale, le survey e gli interventi di gestione dello stato nutrizionale, la tematica dello spreco e scarto alimentare e, infine, la sicurezza alimentare in relazione alla globalizzazione.

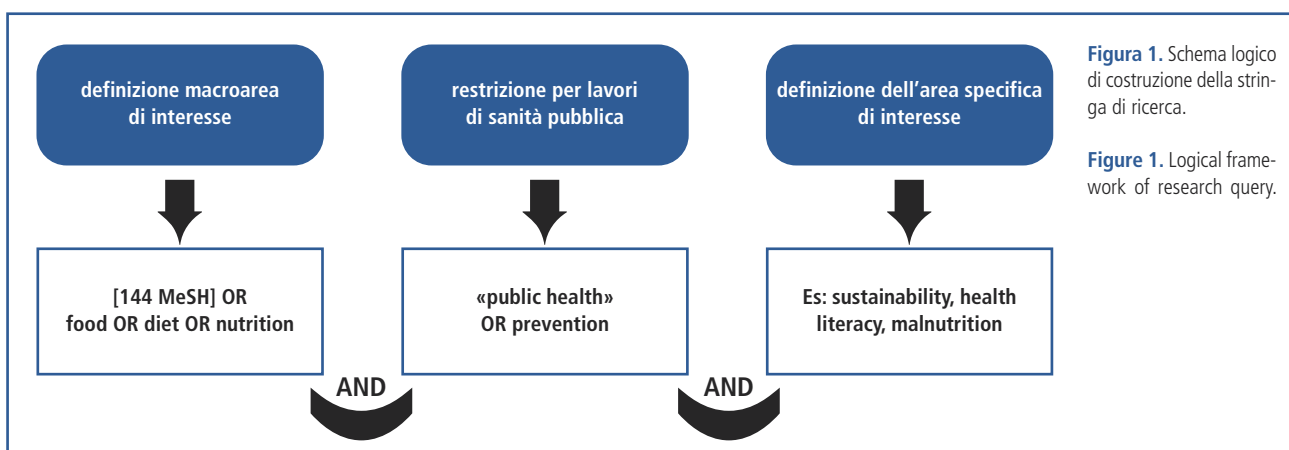


Figura 1. Schema logico di costruzione della stringa di ricerca.

Figure 1. Logical framework of research query.

Per la ricerca relativa alle tematiche dello spreco e scarto alimentare e della sicurezza alimentare nell'ambito della globalizzazione sono state predisposte stringhe ad hoc, in quanto la stringa complessa non permetteva di ottenere un buon equilibrio tra la specificità e la sensibilità della ricerca.

La strategia di ricerca è stata volta a quantificare il numero di lavori pubblicati per ogni argomento nell'ultimo decennio (dal 2004 al 2014), quinquennio (dal 2009 al 2014) e nell'ultimo anno considerato (07.07.2013 – 07.07.2014). Inoltre, per conoscere quanti lavori italiani relativi alle aree in esame sono stati indicizzati, abbiamo selezionato gli studi che rispondessero alle seguenti caratteristiche: presenza di primo autore italiano, affiliazione del primo autore a struttura italiana e popolazione/luogo dello studio italiani. La consultazione del database si è conclusa in data 07.07.2014.

Per sondare il trend temporale di utilizzo di alcune parole, o brevi definizioni relative agli ambiti alimentari e nutrizionali, sia in lingua inglese sia in lingua italiana, è stato utilizzato Google Ngram Viewer<sup>®</sup>. E' uno strumento disponibile gratuitamente online che consente di contare quante volte una parola, o una breve espressione, compare all'interno dei 5,2 milioni di libri digitalizzati da Google Inc.<sup>®</sup>.<sup>6</sup> Questi testi, pubblicati fra il 1500 e il 2008, sono suddivisi per lingua e anno di pubblicazione: in questo modo è possibile verificare la diffusione di termini ed espressioni in linguaggi diversi e, soprattutto, definire come cambia il loro utilizzo nel tempo.

Per la lingua inglese si è deciso di valutare, in modo analogo a quanto fatto per Pubmed, i termini «nutritional literacy», «food sustainability», «food waste», «HACCP», «malnutrition», «food safety», «food security». Per la lingua italiana sono

stati scelti, invece, «igiene degli alimenti», «nutrizione» e «sicurezza alimentare».

I dati ottenuti vengono espressi in percentuale rispetto alla totalità dei lavori pubblicati nell'anno e nella lingua scelti e sono presentati graficamente su un diagramma cartesiano, con l'anno di pubblicazione sull'asse delle ascisse e i valori percentuali relativi al conteggio su quello delle ordinate. Per smussare l'andamento delle curve è stato selezionato un grado di *smoothing* pari a 3, cioè ciascun valore rappresentato è ottenuto dalla media dell'anno precedente, dell'anno considerato e di quello successivo.

### RISULTATI

#### Analisi dei risultati della ricerca su Pubmed a livello internazionale

Negli ultimi dieci anni le pubblicazioni in tutte le sei aree di interesse sono cresciute in maniera lineare, come illustrato dalla figura 2.

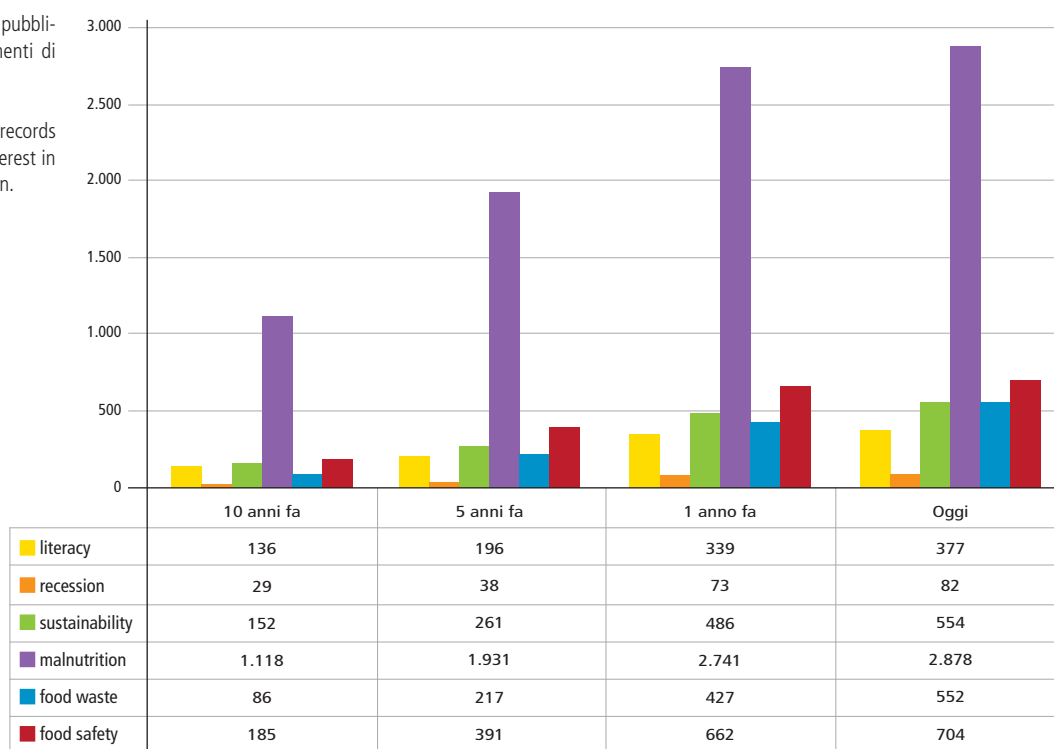
I lavori incentrati sulla malnutrizione sono più che raddoppiati (passando da 1.118 pubblicazioni nel 2004 a 2.878 nel 2014), lo stesso andamento si è registrato anche per quanto riguarda l'alimentazione in tempo di crisi e l'alfabetizzazione nutrizionale (passate, rispettivamente, da 29 a 82 e da 136 a 377 lavori).

Risultano quadruplicati gli articoli attinenti alla sicurezza e alla sostenibilità alimentare e, addirittura, sono sestuplicati i record relativi alla tematica degli sprechi/scarti alimentari.

Si può inoltre osservare che il numero delle pubblicazioni riguardanti il tema della malnutrizione è sempre stato quantitativamente più rappresentato.

**Figura 2.** Numero di pubblicazioni dei sei argomenti di interesse nel tempo.

**Figure 2.** Publication records of the six topics of interest in the examined timespan.



**Analisi dei risultati della ricerca su Pubmed a livello nazionale**

Il contributo italiano alla ricerca nei sei ambiti indagati, negli ultimi cinque anni, è stato relativamente limitato: dei 2.113 lavori reperiti solo 66 sono stati pubblicati da autori italiani, pari mediamente a poco più del 3%.

Solo nel caso delle pubblicazioni relative all'alimentazione e nutrizione in tempo di crisi i lavori prodotti da autori italiani sono stati il 9% del totale (4 su 44), mentre per tutti gli altri argomenti le percentuali oscillano fra lo 0,5 e il 4% (figura 3). Fra i lavori pubblicati con primo autore italiano circa 2/3 si riferiscono a popolazioni/luoghi italiani, con una percentuale sensibilmente più bassa della media solo nel caso del topic «malnutrizione» (19 lavori su 37, il 50% circa).

**Risultati ottenuti dall'utilizzo di Google Ngram Viewer®**

Dai grafici prodotti con l'utilizzo di Google Ngram Viewer® si osserva che l'analisi dell'andamento nel tempo dell'utilizzo

di un termine o di un'espressione può riflettere eventi di natura politica, sociale o economica.

In figura 4 si riportano a titolo esemplificativo i grafici relativi ai termini «sustainability», «waste» e «security»: a partire dalla fine degli anni Ottanta le tre curve mostrano un incremento delle citazioni, fenomeno probabilmente correlato alla maggiore sensibilizzazione sul tema della limitatezza delle risorse del pianeta. Nel caso dei termini «HACCP» e «food safety» la ricerca cresce e si sviluppa in ambito europeo, dal 1993 in poi, a seguito dell'emanazione delle direttive comunitarie in materia di sicurezza alimentare con un effetto di trascinamento anche in altre aree del mondo.<sup>7,8</sup>

Nell'ambito della «nutritional literacy» si nota un picco dei risultati tra gli anni Settanta e Ottanta, quando si sono sviluppati gli strumenti più efficaci per la misura dell'alfabetizzazione sanitaria (REALM, TOFHLA, NVS).<sup>9-11</sup> Nei decenni successivi si è registrato un netto calo e una fase di stallo dovuta alla diminuita attenzione verso l'argomento.

Per quanto riguarda la ricerca dei termini italiani, l'andamento

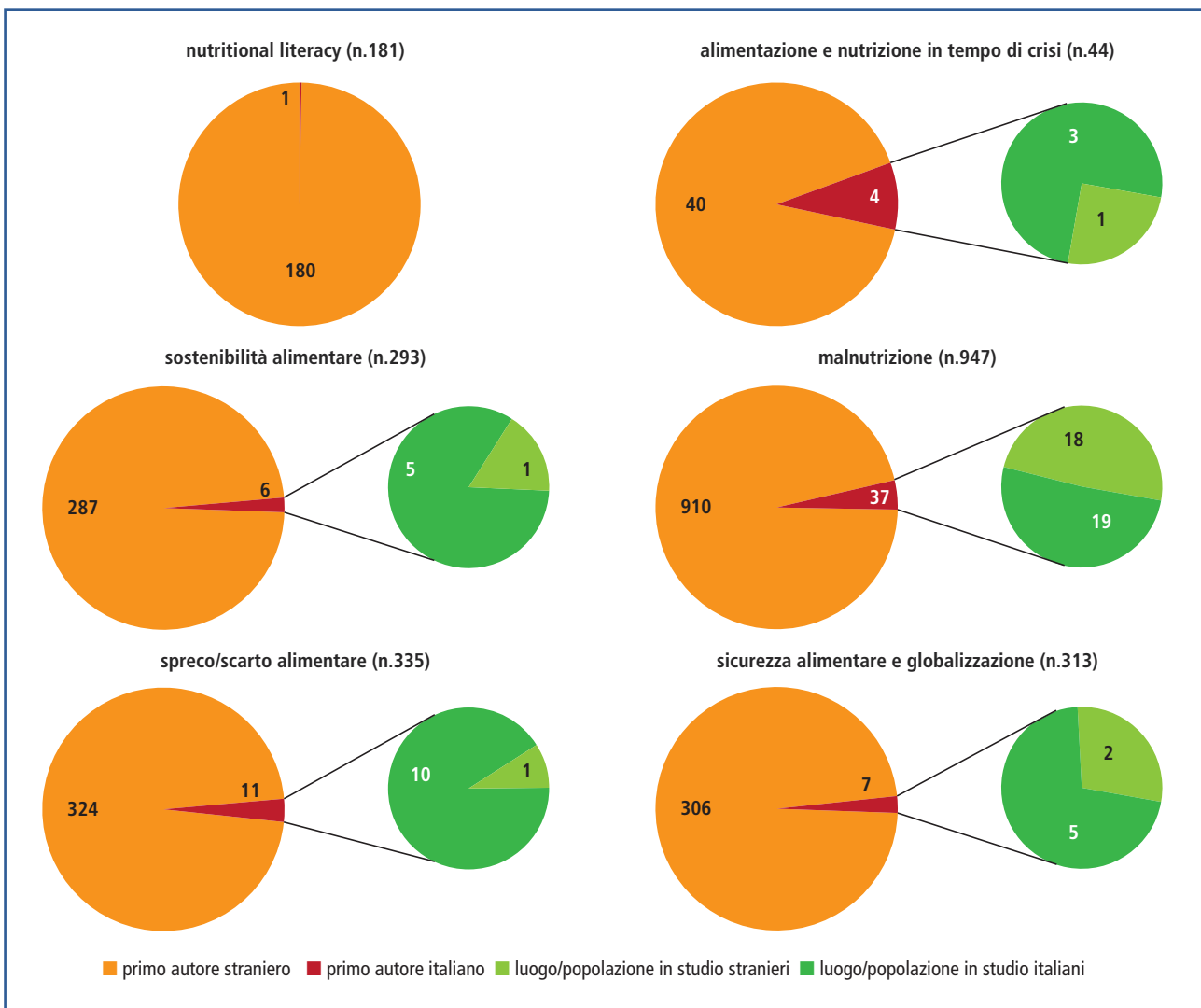
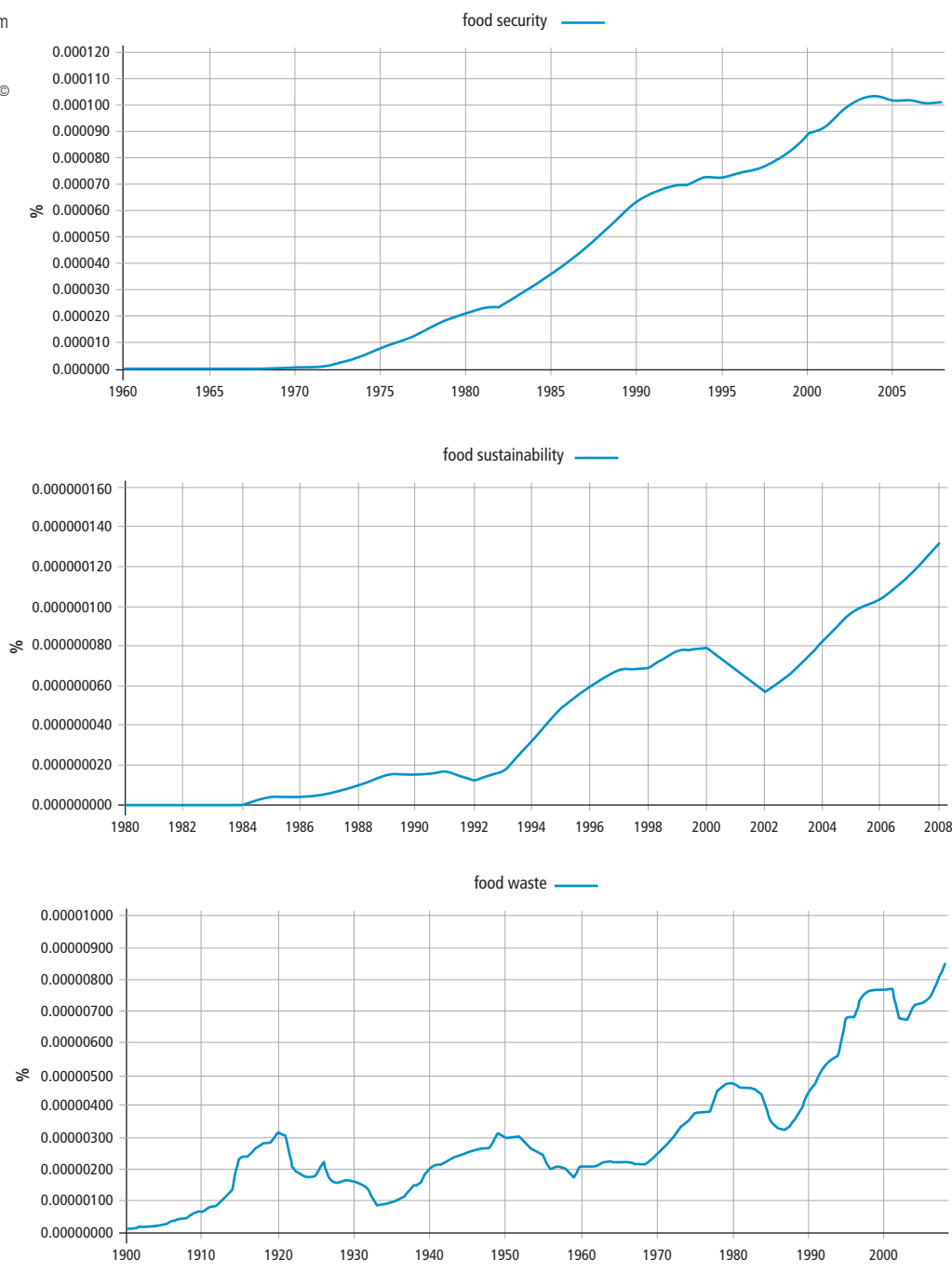


Figura 3. Contributo italiano alle pubblicazioni degli ultimi cinque anni riguardo i sei argomenti di interesse.  
 Figure 3. Italian publications in the six topics of interest in the last five years.

Figura 4. Diagrammi Ngram Viewer®.

Figure 4. Ngram Viewer® diagrams.



temporale è sostanzialmente comparabile a quanto verificato con i termini inglesi.

I limiti della nostra ricerca attengono principalmente all'approccio quantitativo all'argomento in esame; possibili sviluppi potrebbero essere l'esplorazione della dimensione qualitativa degli studi pubblicati, anche attraverso strumenti di valutazione critica validati (*critical appraisal*) e l'ampliamento del numero e della tipologia dei database da interrogare.

I punti di forza consistono nell'originalità dell'approccio e nel tentativo di dare sistematicità metodologica alla ricerca, partendo dalla costruzione di stringhe il più possibile standardizzate.

## DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

Il contributo che la ricerca ha offerto nell'ultimo decennio sulle aree esplorate ha registrato un trend di crescita importante. Nel nostro Paese non abbiamo però assistito a un'analogha tendenza: le ragioni di tale fenomeno sono probabilmente complesse e dipendenti da molti fattori.

Una prima ipotesi potrebbe riguardare il fatto che, verso alcune aree tematiche, l'Italia solo recentemente ha sviluppato una consapevolezza che da più tempo esiste in altre nazioni. Per esempio, il tema dello spreco/scarto alimentare e delle sue conseguenze sulla salute della popolazione vede esperienze di

lungo corso nel Regno Unito; il tema della *nutritional literacy* è stato approfondito dai Paesi nordeuropei, ma è di interesse estremamente modesto nel nostro contesto. Per quanto riguarda l'alimentazione in tempo di crisi, un ulteriore motivo potrebbe essere rappresentato dal relativo ritardo con il quale la ricerca italiana ha indagato alcuni determinanti sociosanitari di impatto sull'alimentazione delle nostre comunità: il tema dei «nuovi poveri» è stato esplorato più da un punto di vista sociale ed economico che sanitario.

Infine, la globalizzazione delle filiere alimentari ha forse riguardato meno il nostro Paese rispetto ad altre nazioni a causa della consolidata cultura gastronomica e della elevata qualità della produzione italiana, unitamente al fatto che il nostro sistema di distribuzione alimentare è basato su catene prevalentemente nazionali. Questo può aver determinato

una minore attenzione della ricerca verso tale area tematica. Alla luce di quanto emerso dall'analisi della letteratura internazionale e nazionale, appare evidente che il sistema di *governance* dell'igiene degli alimenti e della nutrizione debba rinnovarsi: da un sistema prevalentemente fondato sulle competenze e sulle prestazioni francamente sanitarie, esso deve evolversi per abbracciare tematiche quali la sostenibilità economica, sociale, politica e culturale alla base dell'alimentazione dei singoli e di intere comunità di cittadini.

In questo senso, sarà possibile riscoprire e valorizzare meccanismi di *empowerment* a favore di un connubio possibile tra sviluppo di ricerca, migliori servizi e piena consapevolezza educativa di ogni singolo consumatore.

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia/References

- World Cancer Research Fund International. *Food policy highlights from around the world*. [<http://www.wcrf.org/int/policy/our-policy-recommendations/food-policy-highlights-around-world>]
- Rockström J, Steffen W, Noone K et al. A safe operating space for humanity. *Nature* 2009;461:472-75.
- Beddington J. Food security: contributions from science to a new and greener revolution. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2010;365:61-71.
- Horton R. GBD 2010: understanding disease, injury, and risk. *Lancet* 2012;380:2053-54.
- Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Nutrition search terms have changed: making the most of thematic search filters. *J Nutr* 2009;139:1203.
- <https://books.google.com/ngrams>
- Consiglio delle comunità europee. Direttiva 93/43/CEE, del 14 giugno 1993 sull'igiene dei prodotti alimentari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 175, 19.7.1993. [<http://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:31993L0043&from=IT>]
- Parlamento europeo e Consiglio delle comunità europee. Regolamento (CE) N. 178/2002 del 28.1.2002 che stabilisce i principi e i requisiti generali della legislazione alimentare, istituisce l'Autorità europea per la sicurezza alimentare e fissa procedure nel campo della sicurezza alimentare. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee* L 31, 1.2.2002. [<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:031:0001:0024:IT:PDF>]
- Arozullah AM, Yarnold PR, Bennett CL et al. Development and validation of a short-form, rapid estimate of adult literacy in medicine. *Med Care* 2007;45:1026-33.
- Parker RM, Baker DW, Williams M V, Nurss JR. The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills. *J Gen Intern Med* 1995;10:537-41.
- Rowlands G, Khazaezadeh N, Oteng-Ntim E et al. Development and validation of a measure of health literacy in the UK: the newest vital sign. *BMC Public Health* 2013;13:116.

## Qual è il ruolo degli studi ecologici per valutare l'impatto di un fattore ambientale sulla salute? Un caso-studio in relazione al progetto "SENTIERI"

The role of ecological studies to evaluate the impact of an environmental factor on health: a case study on the results of the "SENTIERI" project

Francesco Donato, Elena Raffetti

Università degli studi di Brescia, Dipartimento di specialità medico-chirurgiche, scienze radiologiche e sanità pubblica, Unità di igiene, epidemiologia e sanità pubblica

**Corrispondenza:** Francesco Donato; e-mail: francesco.donato@unibs.it

### Riassunto

Si propone un caso-studio del progetto SENTIERI sul sito di interesse nazionale (SIN) Brescia-Caffaro, quale esempio della difficoltà di interpretazione dei risultati degli attuali studi ecologici. La contaminazione principale dell'area è da policlorobifenili (PCB), classificati come cancerogeni umani dall'International Agency for Research on Cancer (gruppo 1), con evidenza sufficiente per il melanoma, e limitata per i linfomi non-Hodgkin (LNH) e per il cancro della mammella.

In tale SIN, lo studio SENTIERI ha rilevato, nel 3° rapporto (2014), un eccesso di incidenza rispetto al pool dei Registri tumori del Centro-Nord, ma una mortalità comparabile con l'atteso, per melanoma cutaneo, tumore della mammella e LNH. Sono stati inoltre riscontrati eccessi di incidenza per diversi tumori non associati a priori all'esposizione. L'analisi condotta dall'ASL mostra, per l'intero territorio, un'incidenza simile a quella di altre aree del Nord Italia, e per i singoli Comuni solo un cluster di melanoma, centrato sulla città.

Una possibile spiegazione di queste discrepanze consiste nell'utilizzo di popolazioni diverse come riferimento (Regione e pool del Centro-Nord) oltre a possibili bias da confondimento. Vengono qui discussi gli aspetti più critici degli studi ecologici, le loro potenzialità attuali e i limiti interpretativi.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 14-18)

**Parole chiave:** studi ecologici, confronti geografici, andamenti temporali, epidemiologia ambientale

### Abstract

A case-study regarding the results of the SENTIERI project on the Brescia-Caffaro NPCS (National Priority Contaminated Site) is reported. This area has been polluted mainly by polychlorinated biphenyls (PCBs), which have been classified recently by the International Agency for Research on Cancer as human carcinogens (group 1), with sufficient evidence for melanoma and limited for non-Hodgkin lymphoma (NHL) and breast cancer.

The 3rd report of the SENTIERI project (2014) has shown an excess of cancer incidence with respect to the expected, on the basis of the incidence rates from the pool of Centre-North Italy cancer registries, but a mortality similar to that expected according to the regional rates, for melanoma, NHL and breast cancer. Furthermore, a higher than expected incidence has been found for various cancers which are not associated a priori with PCB exposure. The Brescia Local Health Authority has also carried out an analysis of cancer incidence, which has shown an incidence in the area similar to other ones in North Italy and a cluster of cases centered on Brescia town for melanoma only.

A possible explanation of these discrepancies is the use of different reference populations for the comparisons (Region and pool of Centre-North Italy cancer registries), besides possible confounding bias. We discuss here the most critical aspects of modern ecological studies, their potential information content and interpretation limits.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 14-18)

**Key words:** ecologic studies, geographic comparisons, time trends, environmental epidemiology



## INTRODUZIONE

### Gli studi ecologici in epidemiologia ambientale

L'epidemiologia ambientale è una branca dell'epidemiologia che mira a valutare l'impatto di fattori ambientali sulla salute umana, comprendendo sia agenti fisici, chimici e biologici, sia fattori dell'ambiente sociale.<sup>1</sup> In questo ambito trovano largo impiego gli studi ecologici che utilizzano, come unità di analisi, popolazioni o gruppi di individui anziché singoli individui.<sup>2</sup> Gli studi ecologici sono stati tra i primi a mostrare associazioni ormai classiche tra fattori di rischio e malattie, come fumo di tabacco e cancro polmonare,<sup>3</sup> esposizione a raggi solari e melanoma in relazione al gruppo etnico e caratteristiche somatiche,<sup>4</sup> inquinamento atmosferico ed effetti a breve termine<sup>5</sup> e altre. In diversi casi, tuttavia, le associazioni rilevate con studi ecologici non sono state confermate da studi su dati individuali e, nel complesso, gli studi ecologici vengono tradizionalmente ritenuti deboli nell'identificare relazioni di causa-effetto. Negli ultimi anni l'interesse per questo genere di studi è cresciuto grazie alla crescente disponibilità di banche dati sanitarie.

Viene qui presentato un caso-studio relativo a un'indagine ecologica quale esempio della difficoltà di interpretazione dei risultati, e vengono fatte alcune considerazioni sull'effettivo potenziale informativo che attualmente possono avere gli studi ecologici.

## METODI

### Il SIN Brescia-Caffaro: popolazione, contaminazione ambientale e indagini svolte dalle istituzioni locali

Il SIN Brescia-Caffaro comprende il Comune di Brescia e altri due più piccoli, adiacenti alla città. La contaminazione principale dell'area è da policlorobifenili (PCB), composti industriali prodotti a partire dall'inizio del secolo scorso e largamente impiegati quali liquidi dielettrici in trasformatori e condensatori e in altri settori produttivi<sup>6,7</sup> che, a temperature elevate, possono formare policlorodibenzodiossine (PCDD) e policlorodibenzofurani (PCDF). Tutti questi composti resistono alla degradazione chimica e biologica e tendono a persistere nell'ambiente, quali inquinanti organici persistenti (*persistent organic pollutants*, POPs), accumulandosi lungo la catena alimentare. La loro diffusione è universale e sono stati riscontrati nel sangue e tessuto adiposo di animali ed esseri umani di tutto il mondo. La fonte principale di contaminazione dei soggetti non professionalmente esposti è costituita dalla via alimentare, soprattutto dagli alimenti di origine animale.

La tossicità dei PCB è nota da tempo, principalmente da studi *in vitro* e *in vivo*, in cui si riscontra un'associazione tra somministrazione di PCB e insorgenza di tumori, malattie endocrine e dismetaboliche, alterazioni dei processi riproduttivi e dello sviluppo, e altre in animali da esperimento.<sup>6,7</sup> Per la presenza di un numero variabile di atomi di cloro nella molecola e per la diversa configurazione stechiometrica, si conoscono 209 congeneri dei PCB, a diverso grado di tossicità. Alcuni di essi hanno una struttura simile alla 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-diossina (TCDD, la «diossina di Seveso») e sono classificati come «diossino-simili». I PCB interferiscono con il sistema endocrino, potendo agire come agonisti o antagonisti ormonali, soprattutto nei

confronti degli ormoni tiroidei e sessuali, e sono classificati tra gli «interferenti endocrini» (*endocrine disruptors*). Nel 2013 l'International Agency for Research on Cancer (IARC) ha classificato i PCB come cancerogeni umani, sia quelli diossino-simili sia quelli non diossino-simili, con evidenza ritenuta sufficiente per il melanoma, e limitata per i linfomi non-Hodgkin e per il cancro della mammella femminile a causa della mancanza di coerenza tra i risultati degli studi epidemiologici.<sup>8</sup>

A Brescia opera dal 1906 un'azienda chimica, la Caffaro, che ha prodotto PCB dagli anni Trenta al 1984. Tali prodotti e i loro contaminanti sono passati nelle acque di scarico dell'azienda, e da qui in canali di irrigazione, e hanno contaminato i terreni di una vasta area a Sud-Ovest della città. Nell'area contaminata vi erano alcune aziende agricole, di modeste dimensioni, che producevano alimenti di origine animale (carni, uova, latte e derivati), destinati per lo più a uso locale. Negli anni Novanta sono stati effettuati ripetuti campionamenti del terreno della città, riscontrando valori di PCB totali fino a 5.000 volte superiori ai limiti fissati per un'area residenziale dal DM 471/1999 (0,001 mg/kg). Nel 2001 è stata presentata una denuncia di disastro ambientale alla Procura della Repubblica di Brescia e il caso è stato segnalato dai mass media a livello nazionale.

Dal 2001 a oggi sono stati fatti molteplici studi sulla concentrazione di PCB e diossine su terreno, acque superficiali e profonde, sedimenti dei canali di irrigazione e alimenti di origine animale e vegetale, in diverse aree della città. In parallelo, sono stati effettuati studi epidemiologici, sulla popolazione generale e sui lavoratori della Caffaro, per valutare l'esposizione a PCB e diossine e l'associazione tra il livello di esposizione a tali composti e le alterazioni di parametri fisiologici e presenza di patologie. I risultati di tali studi, riportati sul sito web dell'ASL Brescia<sup>9</sup> mostravano, in sintesi, che:

- la contaminazione più rilevante riguardava una parte limitata della città;
- la popolazione aveva livelli ematici di PCB assai variabili, da valori simili a quelli di riferimento per una realtà urbana fino a decine di volte superiori;
- la concentrazione ematica di PCB e diossine aumentava in modo lineare con l'età ed era significativamente maggiore in coloro che dichiaravano di aver consumato alimenti, specie di origine animale, prodotti nelle aree più contaminate.<sup>10-12</sup>

Quest'ultimo aspetto appariva di particolare rilievo, poiché le differenze di concentrazione dei PCB ematici in residenti in aree della città a diverso livello di contaminazione del suolo non erano più significative considerando i soli soggetti che non avevano mai consumato alimenti di provenienza locale (tabella S1, vedi materiale aggiuntivo on-line).<sup>9</sup> Non si sono evidenziate associazioni tra concentrazione ematica di PCB e parametri fisiologici e patologie della tiroide o dismetaboliche a livello individuale.<sup>9,13,14</sup>

Uno studio di coorte storico sugli ex-lavoratori della Caffaro ha rilevato un modesto eccesso di morti per patologie tumorali, soprattutto tra gli operai con maggiore durata dell'attività lavorativa in fabbrica.<sup>9</sup>

Uno studio caso-controllo su incidenza e mortalità per linfomi non-Hodgkin e storia residenziale ha mostrato un aumento del

rischio tra i soggetti che avevano avuto residenza principale nelle aree più contaminate della città, basato però su piccoli numeri.<sup>15</sup> Infine, l'ASL di Brescia ha effettuato un'analisi dei dati del proprio Registro tumori, calcolando tassi di incidenza per tumori, standardizzati per età, nell'intero territorio, comprendente buona parte della provincia di Brescia, confrontato con altre aree del Nord Italia,<sup>16</sup> e un'analisi dei tassi per Comune, con georeferenziazione dei casi e analisi dei cluster spaziali per il periodo 1999-2006, i cui risultati sono riportati sul sito web dell'ASL Brescia e, sommariamente, qui di seguito.<sup>17</sup>

## Il progetto SENTIERI

Il progetto SENTIERI («Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento») è uno studio ecologico, finanziato dal Ministero della salute, che mira a valutare l'impatto sanitario associato alla residenza in siti inquinati in Italia. Nella valutazione dei dati sanitari si è tenuto conto di una evidenza a priori di associazione, ricercando quindi una coerenza tra le specifiche esposizioni ambientali ed eventuali eccessi di patologie a esse correlate.

Il 2° Rapporto ha utilizzato i dati di mortalità nel periodo 1995-2002, con ipotesi a priori non specifiche per il SIN Brescia-Caffaro,<sup>18</sup> mentre il 3° Rapporto ha analizzato i dati di mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri nel periodo 1996-2010, con specifico riferimento alle esposizioni in causa per il SIN Brescia-Caffaro,<sup>19</sup> per cui in questa sede verrà considerato solo quest'ultimo.

Nello studio SENTIERI è stato calcolato il rapporto tra numero di casi osservati e attesi per i diversi eventi in studio, corretto per indice di deprivazione (SMR, rapporto standardizzato di mortalità; SIR, rapporto standardizzato di incidenza; SHR, rapporto standardizzato di ospedalizzazione), con intervallo di confidenza al 90% (IC90%). Quale popolazione di riferimento (standard) è stata usata:

- la popolazione regionale, su base Istat (2003-2010, 2004), per la mortalità e i ricoveri ospedalieri;
- il pool dei Registri tumori del Centro-Nord (1999-2001) per l'incidenza tumorale.

## RISULTATI

### I risultati del progetto SENTIERI e delle analisi dell'ASL Brescia sul SIN Brescia-Caffaro

Il 3° Rapporto del progetto SENTIERI<sup>19</sup> mostra un eccesso di incidenza e ricoveri ospedalieri, ma una mortalità compatibile con l'atteso, per melanoma cutaneo, tumore della mammella femminile e linfomi non-Hodgkin, con stime puntuali dei SIR per l'incidenza da 110 a 127 (IC90% da un minimo di 99 a un massimo di 150, **tabella S2**, vedi materiale aggiuntivo on-line). Si osservano inoltre eccessi di incidenza per diversi altri tumori, in uno o entrambi i sessi, quali: esofago, fegato, pancreas, laringe, prostata, rene e vie urinarie, tiroide, linfoma di Hodgkin e leucemie.

L'analisi condotta dall'ASL di Brescia sull'incidenza dei tumori nell'intero territorio dell'ASL e nei singoli Comuni per i tre tumori associati all'esposizione a PCB secondo la classificazione IARC mostra (**tabella S3**, vedi materiale aggiuntivo on-line):

- per l'intera ASL di Brescia, un'incidenza simile, in alcuni casi inferiore, a quella rilevata in altre aree del Nord Italia, quali la provincia di Mantova, Milano città, il Veneto e l'insieme dei registri del Nord-Ovest e Nord-Est, per gli anni 1999-2006;
- per i singoli Comuni dell'ASL, utilizzando la georeferenziazione dei casi e tecniche di analisi dei cluster, un cluster di casi di melanoma, che comprende la città e si estende nella parte a Est della provincia, verso il lago di Garda, e nessun cluster per gli altri tumori nel periodo 1999-2006 (**figura S1**, vedi materiale aggiuntivo on-line).<sup>17</sup>

## DISCUSSIONE

Gli autori dello studio SENTIERI affermano che l'evidenza complessiva dei risultati relativi al SIN Brescia-Caffaro «corrobora l'ipotesi di un contributo dell'esposizione a PCB all'eziologia di queste patologie (melanoma cutaneo, tumore della mammella femminile e linfomi non-Hodgkin) nella popolazione di Brescia». Vi sono tuttavia alcune discrepanze nei risultati del progetto SENTIERI e tra questi e l'analisi dell'ASL.

In primo luogo, nei risultati del progetto SENTIERI, i dati di mortalità non sono in accordo con quelli di incidenza, non rilevando alcun eccesso a Brescia rispetto alla popolazione di riferimento, in linea con il precedente rapporto del 2011,<sup>18</sup> e con una precedente analisi della Regione Lombardia nel 1989-94.<sup>20</sup>

Una possibile spiegazione è che per i confronti sono state usate popolazioni di riferimento differenti: quella regionale per la mortalità e il pool dei Registri tumori (RT) del Centro-Nord Italia per l'incidenza. Il pool dei Registri tumori selezionato comprende vaste aree del Centro Italia e presenta, nel suo complesso, un'incidenza inferiore rispetto al Nord, per tutti i tumori insieme e per le tre sedi in esame.<sup>21</sup> Ciò ha comportato, inevitabilmente, una sottostima del valore atteso, e quindi un aumento del rapporto tra numero di casi osservati e attesi nel SIR.

In secondo luogo, le analisi dell'ASL sui dati di incidenza non sembrano confermare, se non in parte, gli eccessi rilevati, mostrando che i tassi di incidenza dell'ASL Brescia sono allineati con quelli di altre aree della Lombardia e del Nord Italia; l'analisi per cluster comunali mostra, per il solo melanoma, e non per gli altri tumori, un cluster incentrato sul capoluogo.

In terzo luogo, gli eccessi riscontrati per diversi tipi e sedi di tumori che non sono associati a priori all'esposizione a PCB, quali esofago, fegato, pancreas, laringe, prostata, rene e vie urinarie, tiroide, linfoma di Hodgkin e leucemie, rendono più deboli le conclusioni dello studio, trattandosi di «controlli negativi» che sono invece risultati positivi. Si ritiene infatti che nell'analisi degli studi ecologici vadano incluse, a priori, patologie che possano costituire controlli positivi, cioè associate all'esposizione, e controlli negativi, cioè patologie non associate all'esposizione: i risultati sono più convincenti se i controlli negativi e positivi sono confermati nello studio ecologico e, viceversa, vanno interpretati con cautela se i controlli negativi e positivi non vengono confermati.<sup>22</sup>

Venendo ora a considerazioni più generali, va rimarcato il fatto che gli studi ecologici sono generalmente più suscettibili a rischi di bias rispetto agli studi su base individuale. Come hanno dimostrato Greenland e Morgenstern,<sup>2,23</sup> vi sono varie fonti di

possibili bias in tali studi, per confondimento e per modificazione di effetto, entro e tra gruppi.

Negli studi ecologici, in particolare, va tenuto conto dei confondenti a livello di gruppo o di comunità (*ecologic confounders*, confondenti ecologici). I confondenti ecologici sono fattori di rischio, cioè associati alla variabile di esito, che hanno una diversa distribuzione nelle popolazioni confrontate, diverse tra loro per la variabile di esposizione (associazione tra confondente ed esposizione). Di fatto, in uno studio ecologico, l'aggiustamento per un fattore che è confondente a livello individuale ma non è associato alla variabile di esposizione a livello di popolazione, non è utile, perché non corregge per il possibile bias ecologico; la correzione per tale bias si può ottenere solo tenendo conto, a livello di popolazione, della distribuzione del confondente ecologico.

Un esempio di questo tipo di errore è riportato da Kreienbock<sup>24</sup> sulla relazione tra livelli di radon e incidenza di cancro polmonare nelle donne di alcune città della Germania negli anni Novanta: si osserva una relazione lineare inversa tra livelli di radon e incidenza di cancro polmonare, con città come Berlino a livelli più bassi di radon e più alti di incidenza e viceversa per cittadine come Tübingen, a livelli alti di radon e bassa incidenza. Tale relazione è interamente spiegata dalla distribuzione, opposta rispetto ai livelli di radon, della proporzione di fumatrici nelle stesse città, che è maggiore in città come Berlino (basso livello di radon) e minore in cittadine come Tübingen (alto livello di radon). Il bias da confondimento è di tipo ecologico, perché esiste un'associazione inversa, a livello di popolazione, tra confondente (fumo di tabacco) e variabile di esposizione (radon).

Nel caso di SENTIERI, l'aggiustamento dei tassi di incidenza e mortalità è stato effettuato, oltre che per età, anche per indice di deprivazione quale possibile confondente poiché, come è noto, i fattori socioeconomici sono importanti determinanti

di salute. Tuttavia, poiché l'indice di deprivazione è stato analizzato a livello comunale, e non a livello delle popolazioni confrontate (pool dei Registri tumori), la correzione per tale fattore potrebbe non correggere per un eventuale bias ecologico, se tale fattore variasse tra le popolazioni esaminate (confondente ecologico).

In generale, comunque, gli studi ecologici sono validi quando esiste una bassa variabilità entro la comunità oggetto di studio (unità di osservazione), ma alta variabilità tra le comunità confrontate, in assenza di importanti fattori di confondimento o interazione.<sup>25</sup> A questo proposito vanno ricordati alcuni esempi di studi ecologici a elevato contenuto informativo, in situazioni in cui invece gli studi su base individuale sono poco informativi, quali:

- studi su comunità in cui tutti, o quasi tutti, i soggetti presentano un livello simile di esposizione al fattore di rischio; per esempio, il confronto tra crescita esponenziale del numero dei telefoni cellulari per persona dagli anni Novanta a oggi e andamento stazionario dell'incidenza dei tumori cerebrali in Inghilterra, nel medesimo periodo, non depone per un effetto cancerogeno dell'esposizione, almeno in un intervallo di tempo di circa 10 anni;<sup>26</sup>
- studi su interventi di comunità, come il progetto della prevenzione delle malattie cardiovascolari della North Karelia (Finlandia), iniziato negli anni Settanta, che ha portato a un abbattimento dei tassi di mortalità per tali patologie da valori inizialmente superiori alla media nazionale a valori pressoché uguali, ridotti di 7 volte rispetto ai livelli iniziali, nel 2012, a 35 anni di distanza dall'inizio del programma.<sup>27</sup> Di recente, il calo dei ricoveri ospedalieri per infarto miocardico in Piemonte, tra prima e dopo l'applicazione della legge 3/2003 art. 51 sulla messa a bando del fumo nei locali pubblici, è stato interpretato come indicativo dell'efficacia a breve termine di un provvedimento legislativo di prevenzione.<sup>28</sup>

Parametro	Scelta più comune	Aspetti critici
popolazione esposta	residenti in una determinata area, generalmente definita da confini amministrativi	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ un sito contaminato spesso non coincide con i confini amministrativi</li> <li>■ l'esposizione non è sempre associata alla collocazione spaziale dell'abitazione, ma dipende dal tipo di inquinante e dalle sue vie di diffusione nell'ambiente e di contaminazione dei soggetti</li> </ul>
popolazione di riferimento	popolazione regionale o nazionale	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ vi sono differenze rilevanti nella frequenza di alcune malattie anche all'interno della stessa regione, indipendentemente dal fattore in esame; la scelta della popolazione di riferimento pertanto può influenzare il risultato del confronto</li> <li>■ per alcune patologie vi è un gradiente urbano, con differenze rilevanti di frequenza tra città, specie se di grandi dimensioni, e area extra-urbana</li> </ul>
patologia in studio	tutte le patologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ se l'esposizione è ben definita in termini tossicologici, vanno focalizzate solo le patologie associate a priori all'esposizione, mentre quelle sicuramente non associate fungono da controllo negativo</li> </ul>
misura di frequenza	mortalità, ricoveri ospedalieri, incidenza (da registri di patologia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ per alcune patologie, la mortalità può essere influenzata dalla qualità della cura e dall'uso di test di diagnosi precoce, i ricoveri dalla maggiore o minore tendenza a ospedalizzare e l'incidenza dall'uso di test e dai percorsi diagnostico-terapeutici</li> </ul>
fattori di confondimento	aggiustamento per età e fattori socioeconomici (dati dei censimenti)	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ per diverse malattie, i fattori non ambientali giocano un ruolo preminente rispetto ai fattori ambientali e possono quindi essere fattori di confondimento</li> </ul>

**Tabella 1.** Aspetti di maggiore criticità degli studi ecologici per la valutazione di fattori ambientali.

**Table 1.** The most critical aspects of ecological studies in the evaluation of environmental factors.

Si noti come, in genere, gli studi ecologici a minor rischio di bias sono quelli che operano sulla stessa popolazione, con confronti prima-dopo, o con studi di andamento temporale, grazie all'assenza di sostanziale variabilità dei fattori associati all'esito in esame, purché:

- non vi siano stati importanti cambiamenti di tali fattori nel periodo, o:
- se invece tali cambiamenti vi sono stati, se ne tenga conto mediante standardizzazione.

Sono state proposte diverse soluzioni per superare i limiti qui ricordati, e in particolare il rischio di bias ecologici, basate sostanzialmente sull'acquisizione di dati a livello individuale, su variabili di esposizione, effetto, confondimento e modificazione di effetto, in un campione rappresentativo delle popolazioni in

studio, e su diversi altri metodi, come la modellizzazione, che non è possibile trattare qui.<sup>29,30</sup>

In conclusione, gli studi ecologici di epidemiologia ambientale, pur di interesse per una valutazione del possibile impatto di un fattore di rischio su di una popolazione, hanno diversi aspetti critici che devono essere considerati in fase di disegno e analisi dello studio (tabella 1).

Va tenuto presente che lo studio SENTIERI, qui considerato per il SIN Crescia-Caffaro, presenta diversi aspetti di interesse, ed è condotto al meglio delle attuali possibilità, al punto che è stato considerato dal WHO/OMS come un esempio per lo studio del profilo di salute di popolazioni residenti in siti contaminati.<sup>31</sup>

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia/References

1. Hertz-Picciotto I. Environmental epidemiology. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
2. Morgenstern H. Ecological studies. In: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (eds). *Modern Epidemiology 3rd Edition*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2012.
3. Doll R, Hill AB, Gray PG, Parr EA. Lung cancer mortality and the length of cigarette ends; an international comparison. *Br Med J* 1959;1:322-25.
4. Lancaster HO. Some geographical aspects of the mortality from melanoma in Europeans. *Med J Aust* 1956;43:1082-87.
5. Logan WP. Mortality in the London fog incident, 1952. *Lancet* 1953;1:336-38.
6. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public Health Statement for Polychlorinated Biphenyls (PCBs). [http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=529&tid=94] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
7. IRIS (Integrated Risk Information System) 2005. US Environmental Protection Agency. Polychlorinated biphenyls (PCBs). [http://www.epa.gov/IRIS/subst/0294.htm] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
8. Lauby-Secretan B, Loomis D, Grosse Y et al. Carcinogenicity of polychlorinated biphenyls and polybrominated biphenyls. *Lancet Oncol* 2013;14:287-88.
9. ASL Brescia. Problematiche ambientali del sito di interesse nazionale Caffaro. Relazioni e Pubblicazioni. [http://www.aslbrescia.it/bin/index.php?id=2595] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
10. Donato F, Magoni M, Bergonzi R et al. Exposure to polychlorinated biphenyls in residents near a chemical factory in Italy: The food chain as main source of contamination. *Chemosphere* 2006;64:1562-72.
11. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Alivernini S et al. A study on PCB, PCDD/PCDF industrial contamination in a mixed urban-agricultural area significantly affecting the food chain and the human exposure. Part I: soil and feed. *Chemosphere* 2007;67:1822-30.
12. Turrio-Baldassarri L, Abate V, Battistelli CL et al. PCDD/F and PCB in human serum of differently exposed population groups of an Italian city. *Chemosphere* 2008;73:S228-34.
13. Donato F, Zani C, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls and thyroid hormone serum concentrations among people living in a highly polluted area: a cross-sectional population-based study. *Environ Res* 2008;108:380-86.
14. Zani C, Donato F, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls, glycaemia and diabetes in a population living in a highly polychlorinated biphenyls-polluted area in northern Italy: a cross-sectional and cohort study. *J Public Health Res* 2013;2(1):2-8.
15. Maifredi G, Donato F, Magoni M et al. Polychlorinated biphenyls and non-Hodgkin's lymphoma: a case-control study in Northern Italy. *Environ Res* 2011;111:254-59.
16. ASL Brescia. Osservatorio epidemiologico - Dipartimento PAC. Incidenza dei tumori maligni nei distretti dell'ASL di Brescia. Trienni 1999-2001 e 2004-2006, 2013.
17. ASL Brescia. Osservatorio epidemiologico - Dipartimento PAC. Indagine retrospettiva di approfondimento dei casi incidenti di melanoma, linfomi non-Hodgkin e tumore della mammella: georeferenziazione dei casi 1999-2006, 2014.
18. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R et al. SENTIERI. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli Insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento: Risultati. *Epidemiol Prev* 2011;38(5-6) Suppl 4:1-204.
19. Pirastu R, Comba P, Conti S et al. SENTIERI. Studio Epidemiologico Nazionale dei Territori e degli insediamenti Esposti a Rischio da Inquinamento. Mortalità, incidenza oncologica e ricoveri ospedalieri. *Epidemiol Prev* 2014;38(2) Suppl 1:1-170.
20. Tasco C, Zocchetti C. Atlante di mortalità in Lombardia: 1989-1994. Regione Lombardia, Direzione generale sanità, Sistema informativo e controllo qualità, Ufficio osservatorio epidemiologico, Milano, 1999.
21. AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2013. [http://www.registri-tumori.it/cms/it/node/2888] (Ultimo accesso: 12.10.2014).
22. Savitz DA. A niche for ecologic studies in environmental epidemiology. *Epidemiology* 2012;23(1):53-54.
23. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):269-74. Review. Erratum in: *Int J Epidemiol* 1991;20(3):824.
24. Kreienbock L. Environmental epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of epidemiology 1st Edition 2nd printing*. Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2007.
25. Parkin DM, Bray F. Descriptive epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I (eds). *Handbook of epidemiology 1st Edition 2nd printing*. Verlag, Berlin, Heidelberg, Springer, 2007.
26. De Vocht F, Burstyn I, Cherrie JW. Time trends (1998-2007) in brain cancer incidence rates in relation to mobile phone use in England. *Bioelectromagnetics* 2011;32(5):334-39.
27. Puska P, Vartiainen E, Laatikainen L et al. (eds). *The North Karelia project: from North Karelia to national action*. National Institute for Health and Welfare (THL), in collaboration with the North Karelia Project Foundation, Helsinki, 2009.
28. Barone-Adesi F, Vizzini L, Merletti F, Richiardi L. Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(20):2468-72.
29. Wakefield J. Ecologic studies revisited. *Ann Rev Public Health* 2008;29:75-90.
30. Wakefield J, Haneuse SJ. Overcoming ecologic bias using the two-phase study design. *Am J Epidemiol* 2008;167(8):908-16.
31. WHO/OMS. Contaminated sites and health. Report of two WHO workshops: Syracuse, Italy, 18 November 2011; Catania, Italy, 21-22 June 2012.

## La prevenzione primaria di tumori e malattie cardiovascolari: una overview della letteratura scientifica

### Primary prevention of cancer and cardiovascular diseases: an overview of scientific literature

Fabrizio Faggiano,<sup>1</sup> Diego Concina,<sup>1</sup> Roberta Molinar,<sup>1</sup> Elias Allara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di medicina traslazionale - Università del Piemonte orientale; <sup>2</sup>Scuola di specializzazione in igiene e medicina preventiva, Università di Torino

**Corrispondenza:** Fabrizio Faggiano; e-mail: fabrizio.faggiano@med.unipmn.it

#### Riassunto

**Obiettivo.** Confrontare la proporzione di interventi efficaci di prevenzione primaria delle malattie non trasmissibili disponibili in letteratura con la proporzione di interventi efficaci implementati nella pratica.

**Metodi.** E' stata effettuata una overview della letteratura secondaria sugli interventi di prevenzione del fumo di tabacco, obesità e malattie cardiovascolari. Dalle revisioni sono stati estratti i singoli trial, e i risultati sono stati organizzati a seconda dell'efficacia. E' stata eseguita una ricerca Medline per descrivere l'efficacia degli interventi adottati nella pratica.

**Risultati.** Sono state incluse 11 revisioni sistematiche, di cui quattro riguardanti la prevenzione cardiovascolare (150 trial), 1 l'obesità (55), 6 il fumo (219). Il 34,9% degli interventi mostra evidenza di efficacia, mentre il 3,6% produce effetti avversi. La ricerca di studi descrittivi ha identificato quattro articoli riportanti una proporzione di interventi efficaci compresa tra il 20% e il 35% negli Stati Uniti. Per l'Italia, l'unico studio disponibile è una survey del 2008 che ha censito 1.501 interventi, di cui solo l'1% evidence-based.

**Discussione.** Solo il 35% degli interventi raccolti in questo studio ha mostrato qualche evidenza di efficacia; alcuni hanno dimostrato effetti avversi. La maggior parte degli interventi implementati nella pratica non è mai stato valutato. E' necessario far sì che gli interventi di prevenzione utilizzati nella pratica siano efficaci e sicuri, per esempio mediante lo sviluppo di un processo di approvazione degli interventi di prevenzione.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 19-22)

**Parole chiave:** priority setting, prevenzione primaria, malattie cardiovascolari, tumori

#### Abstract

**Objective.** To compare the proportions of effective primary prevention interventions for non-communicable diseases with the proportions of effective prevention interventions delivered in practice.

**Methods.** An overview of systematic reviews on prevention interventions tackling tobacco smoking, obesity, and cardiovascular disease, was carried out. Individual trials were extracted, and their results were organised by intervention effectiveness. Medline was searched to describe the effectiveness of the interventions implemented in practice.

**Results.** We found 11 systematic reviews, 4 focusing on prevention of cardiovascular diseases (including 150 trials), 1 on obesity (55), and 6 on tobacco smoking (219). Out of all interventions, 34.9% revealed some evidence of effectiveness, whereas 3.6% provided evidence of adverse effects. We identified 4 studies reporting proportions of effective prevention interventions ranging from 20% to 35% in the United States. A 2008 survey reported 1,501 behavioural prevention interventions implemented in Italy, 1% of which was evidence-based.

**Discussion.** Only 35% of prevention interventions provided some evidence of effectiveness. Some interventions had harmful effects. Most of implemented interventions have never been evaluated. Actions are urgently needed to ensure that delivered interventions are effective and safe, for example by developing an approval system of prevention interventions.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 19-22)

**Key words:** priority setting, primary prevention, cardiovascular diseases, cancer

## INTRODUZIONE

Le malattie non trasmissibili (MNT), tumori e malattie cardiovascolari in particolare, sono diventate una priorità per l'ONU, con il lancio della «*Political declaration [...] on the prevention and control of non-communicable diseases*» (www.un.org/en/ga/ncdmeeting2011). Con la riduzione della mortalità per malattie trasmissibili nei Paesi in via di sviluppo, nel mondo oggi tre persone su cinque muoiono per MNT. Questo fenomeno è causato in gran parte dall'aumento dell'attesa di vita media, che ha raggiunto nel 2010 i 70 anni, 6 anni di più rispetto al 1990. Sia nei Paesi sviluppati, sia in quelli in via di sviluppo, i sistemi sociali e sanitari saranno messi a dura prova dal perdurare di questo trend.

Il Global Burden of Disease Study,<sup>1</sup> uno studio iniziato nel 1990 che mira a stimare periodicamente il carico di malattia globale, ha stimato per l'Italia nel 2010 un carico di malattia di circa 14.318.000 DALYs, cioè di anni di vita persi per morte o disabilità precoce, causati da, o strettamente legati a, MNT (www.healthmetricsandevaluation.org), il 58% dei quali attribuibili a 7 fattori di rischio modificabili attraverso cambiamenti di stile di vita (tabella 1).

Questo carico imponente dovrebbe condurre la programmazione sanitaria a dare una elevata priorità alla prevenzione primaria associata a questi fattori di rischio; in Italia questa priorità appare però disattesa. Il Servizio sanitario nazionale (SSN) investe meno del minimo di legge per l'assistenza sanitaria collettiva in ambienti di vita e di lavoro, cioè il 4,2% del Fondo sanitario nazionale (dati AGENAS). Fra i Paesi OCSE siamo quello con il minore investimento in programmi di sanità pubblica e prevenzione delle MNT (circa lo 0,6% del FSN, dati OCSE 2010). Inoltre, i nostri Piani nazionali di prevenzione (PNP) sono troppo sovente interpretati in modo burocratico dai servizi sanitari regionali, e i fondi dei Piani regionali di prevenzione (PRP) vengono spesso utilizzati per ripianare il disavanzo di bilancio.

La debolezza dello status scientifico della prevenzione primaria degli stili di vita a rischio è testimoniata anche dalla mancanza sia di un percorso di approvazione degli interventi, sia di strumenti per supportare i professionisti della prevenzione nel selezionare interventi efficaci. In confronto, il sistema della cura ha un processo formalizzato di selezione di farmaci efficaci in capo all'European Medicines Agency (EMA) e all'AIFA per l'Italia, che garantisce che il SSN fornisca trattamenti efficaci e sicuri, provati da studi scientifici rigorosi.

Sembra esistere un pregiudizio dogmatico per cui la prevenzione è sempre efficace, unicamente in virtù delle buone in-

tenzioni di chi la pratica. Eppure la letteratura scientifica suggerisce che non sia così. Studi di valutazione rigorosi hanno riscontrato effetti inattesi di programmi di prevenzione: interventi di prevenzione scolastici che aumentano il consumo di tabacco, di alcool e di droga; interventi di prevenzione dei comportamenti sessuali a rischio che aumentano le gravidanze indesiderate; interventi di prevenzione dell'obesità che aumentano l'indice di massa corporea (BMI).<sup>2</sup>

Obiettivo di questo lavoro è confrontare l'efficacia attesa degli interventi di prevenzione, definita sulla base di una overview dell'efficacia degli interventi di prevenzione delle MNT, con quanto viene erogato sul campo.

## METODI

È stata effettuata una overview della letteratura secondaria sugli interventi di prevenzione del fumo di tabacco, dell'obesità e in generale delle malattie cardiovascolari. Sono state ricercate le revisioni sistematiche nella Cochrane library fino alla fine del 2013, e dalle revisioni sono stati estratti i singoli studi. Da questi sono stati selezionati i trial che valutavano interventi comportamentali, escludendo quindi quelli farmacologici (per esempio, acido acetilsalicilico per la prevenzione dell'infarto del miocardio), e quelli che non riportavano risultati valutabili. Nel caso di trial con più braccia di intervento, ogni singolo braccio è stato considerato a sé.

Complessivamente sono stati identificati 192 differenti interventi (braccia di intervento). I risultati degli interventi sono stati, sulla base della documentazione interna alla revisione Cochrane (le tabelle di descrizione degli studi), classificati in:

- a favore dell'intervento;
- a favore del controllo (almeno un outcome primario a favore del gruppo di controllo);
- non statisticamente significativi (nessun risultato statisticamente significativo).

Al fine di identificare la proporzione di interventi efficaci condotti nella pratica, nel mese di settembre 2014 è stata effettuata una ricerca Medline. Sono state utilizzate numerose combinazioni di parole libere fra cui: «prevention», «primary», «program\* OR curriculum\*», «prevalence OR frequency OR distribution». L'eliminazione delle pubblicazioni irrilevanti ha portato a selezionare quattro studi, tutti americani. Questi dati sono stati analizzati insieme a quelli di un rapporto italiano al fine di descrivere la distribuzione di interventi preventivi nella pratica.

## RISULTATI

### Efficacia degli interventi nella letteratura

Sono state incluse 11 revisioni sistematiche Cochrane. Le quattro revisioni riguardanti il rischio e gli eventi cardiovascolari hanno incluso 150 trial.<sup>3-6</sup> L'unica revisione inclusa riguardante obesità/sovrappeso ha incluso 55 trial.<sup>7</sup> Le 6 revisioni riguardanti l'uso di tabacco hanno incluso un totale di 219 trial.<sup>8-13</sup>

La proporzione di interventi efficaci inclusi nelle revisioni Cochrane selezionate è del 34,9%. Il 61,5% non ha prodotto risultati statisticamente significativi, mentre il 3,6% ha prodotto risultati favorevoli al controllo, quindi interpretabili come iatrogeniche (tabella 2).

**Tabella 1.** GBD 2010 per l'Italia: percentuali di DALYs per malattie non trasmissibili attribuibili ai primi 7 fattori di rischio (IHME, 2013).

Fattore di rischio	DALYs
rischi della dieta	13,5%
ipertensione	11,1%
fumo di tabacco	10,2%
alto BMI	8,7%
sedentarietà	5,6%
iperglicemia	5,0%
ipercolesterolemia	3,5%
<b>totale</b>	<b>57,6%</b>

**Table 1.** GBD 2010 for Italy: percentage of DALYs for non-communicable diseases attributable to the first 7 risk factors (IHME, 2013).

Fattore	Interventi		A favore intervento		A favore controllo		Risultati non significativi	
	N	(%) col	N	(%) row	N	(%) row	N	(%) row
malattie cardiovascolari	7	1,4	2	28,6	0	0,0	5	71,4
obesità	30	6,0	8	26,7	0	0,0	22	73,3
tabacco	155	30,8	57	36,8	7	4,5	91	58,7
<b>totale</b>	<b>192</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>34,9</b>	<b>7</b>	<b>3,6</b>	<b>118</b>	<b>61,5</b>

**Tabella 2.** Efficacia degli interventi inclusi in una selezione di revisioni sistematiche Cochrane sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari, dell'obesità e dell'uso del tabacco.

**Table 2.** Effectiveness of the interventions included in a selection of Cochrane systematic reviews on the prevention of cardiovascular diseases, obesity and tobacco smoking.

### Efficacia degli interventi della pratica

La ricerca di studi descrittivi dell'efficacia degli interventi nella pratica ha condotto a identificare quattro articoli, tutti focalizzati su interventi scolastici per la prevenzione dell'abuso di sostanze e condotti negli Stati Uniti.

In un campione rappresentativo di scuole superiori americane la proporzione di quelle che hanno condotto qualche programma di prevenzione dell'uso di sostanze era nel 2004 del 56,5%, il 20% dei quali erano *evidence-based*.<sup>14</sup> Nelle scuole medie inferiori, invece, la proporzione di scuole che ha condotto nel 2008 qualche tipo di intervento efficace per la prevenzione dell'uso di droga era del 46,9%.<sup>15</sup> In ambedue i casi si intendono per interventi efficaci quelli inseriti nel *repository* NREPP (<http://nrepp.samhsa.gov/>).

Il terzo articolo riporta i risultati di uno studio sulle scuole elementari nel 2005, che evidenziano come la proporzione di scuole che ha condotto programmi di prevenzione è del 72,5%, di cui la metà circa era *evidence-based*.<sup>16</sup>

L'ultimo articolo descrive gli interventi per la prevenzione dell'uso di sostanze in un campione di 103 scuole fra il 7° e l'11° grado, al baseline di uno studio randomizzato. La proporzione di scuole che conduce programmi di prevenzione strutturati scende dal 36,5% nel 7° grado, al 7,5% al 10° grado, per poi tornare al 10% all'11° grado.<sup>17</sup> Ulteriore elemento di interesse è che fra i 12 interventi offerti al 7° grado, solo quattro erano *evidence-based*.

Per quanto riguarda l'Italia, l'unica informazione disponibile è quella di una survey sugli interventi di prevenzione di alcuni comportamenti a rischio (abitudini alimentari; attività fisica; infezioni sessualmente trasmissibili; consumo di droghe e alcol; salute mentale; incidenti stradali) che ha coinvolto tutti i Dipartimenti di prevenzione di 15 Regioni condotta nel 2008.<sup>18</sup> Complessivamente sono stati censiti 1.501 diversi interventi, dei quali una piccola parte valutata con studi non randomizzati (16) e solo uno *evidence-based*, cioè precedentemente valutato da uno studio rigoroso.

### DISCUSSIONE

Nel 2010, il 58% dei DALY in Italia erano attribuibili a 7 fattori di rischio, tutti correggibili o prevenibili con interventi di miglioramento degli stili di vita. L'overview sull'efficacia degli interventi di prevenzione dell'obesità, dell'uso di tabacco e delle malattie cardiovascolari qui presentata ha mostrato che mediamente solo il 35% degli interventi valutati dimostra di essere efficace. Questo risultato sollecita tre considerazioni:

- gli interventi di prevenzione efficaci sembrano pochi, soprat-

tutto se si considera che si tratta di un campione selezionato di interventi, quelli cioè valutati con studi randomizzati di qualità sufficiente per i parametri della Cochrane collaboration. Ma questo non deve stupire: anche la ricerca farmacologica sottopone a diversi livelli di test migliaia di composti chimici prima che uno solo dimostri di essere sicuro ed efficace ([www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd\\_brochure\\_022307.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf));

- anche limitando il campo ai fattori studiati nella overview, esistono però decine di interventi efficaci e sicuri, che potrebbero essere trasferiti nella pratica con serie aspettative di effetto;

- alcuni interventi, sufficientemente solidi da essere sottoposti a uno studio randomizzato, hanno dimostrato effetti avversi, in particolare l'aumento della frequenza del comportamento a rischio che il programma voleva ridurre; un effetto di tipo iatrogeno causato da un intervento mirato a prevenire un comportamento a rischio, peraltro in un soggetto sano e che sovente non ha richiesto l'intervento di prevenzione, è un evento eticamente gravissimo e inaccettabile che dovrebbe essere evitato in ogni modo.

Queste sono ragioni sufficienti per ritenere che la pratica della prevenzione debba essere basata su interventi dotati di solide prove di efficacia: studi randomizzati o studi di equivalente validità nel caso in cui gli studi randomizzati non possano essere condotti (per esempio per la valutazione di *policy*, in cui studi di coorte o di serie temporali interrotte potrebbero costituire disegni di studio più appropriati).

Per sondare questa ipotesi è stata effettuata una ricerca di letteratura, con risultati sinceramente deludenti: sono pochissimi i dati pubblicati sull'offerta di interventi di prevenzione, peraltro tutti nordamericani e sull'uso di sostanze. Ma, se negli Stati Uniti sembra che la prevenzione, per quanto scarsa, sia perlomeno concentrata su interventi strutturati, molti dei quali considerati efficaci da un repertorio americano (NREPP), gli unici dati disponibili per l'Italia mostrano un quadro diverso: in un solo anno, nel 2008, sono stati condotti migliaia di diversi interventi di prevenzione, pochissimi dei quali dotati di una precedente valutazione di efficacia.

Questo quadro è spiegabile dal fatto che, nonostante i documenti ufficiali, come per esempio il PNP, sollecitino a utilizzare interventi *evidence-based*, il professionista della prevenzione ha serie difficoltà a soddisfare questa richiesta: in Italia non esistono *repository* di interventi efficaci, e anche gli interventi pronti per la disseminazione (*ready for dissemination*) sono rari. Quindi l'unica risorsa di cui l'operatore dispone è la letteratura scien-

tifica. Una revisione di trial e revisioni sistematiche di prevenzione ha mostrato che, per gli interventi non farmacologici, solo il 25% degli articoli riporta dettagli sufficienti sugli interventi.<sup>19,20</sup> Gli autori suggeriscono che questa sia una delle ragioni per cui il modo più comune di usare la letteratura non è il trasferimento di programmi efficaci nella pratica, ma quello dei modelli a cui questi fanno riferimento: per esempio il modello dell'insegnamento di *life skills* è onnipresente in prevenzione, mentre la diffusione del programma originale (*life skills training*) è inesistente in Italia. E questo è lungi dall'assicurare sempre efficacia.<sup>2</sup>

Sono necessari altri strumenti per assicurare che gli interventi di prevenzione utilizzati nella pratica siano efficaci e sicuri. Il Network italiano di *evidence-based prevention* ([www.agenas.it/prevenzione/sostegno-al-network-della-evidence-based-prevention-cm](http://www.agenas.it/prevenzione/sostegno-al-network-della-evidence-based-prevention-cm)) è stato proposto come azione centrale del Ministero della salute per il supporto alle Regioni nella elaborazione dei Piani regionali di prevenzione. Questo può costituire

senz'altro una risorsa utile, ma non è ancora la soluzione. Probabilmente la prevenzione delle MNT deve seguire il percorso che la clinica ha fatto negli ultimi 30 anni, per esempio con lo sviluppo di un processo di approvazione degli interventi di prevenzione. Di questo si discute già nella comunità scientifica,<sup>21</sup> e potrebbe essere il primo passo verso un consolidamento dello status scientifico della prevenzione.

Senza dimenticare che anche la ricerca italiana deve recuperare il proprio ruolo, elaborando interventi innovativi, testandoli e sottoponendoli a valutazione tramite studi randomizzati per aumentare la disponibilità di interventi per il contesto italiano. Ma la ricerca può anche adattare al contesto italiano programmi elaborati e valutati in altri Paesi, accelerando la disponibilità di programmi efficaci anche nei nostri contesti. E in questo modo contribuendo a rendere più solida la base scientifica della prevenzione.

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia/References

- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
- Faggiano F, Allara E. Di quale ricerca ha bisogno la prevenzione? In: Boccia A, Cislighi C, Federici A et al (eds). *Rapporto Prevenzione 2012 «La governance della prevenzione»*. Fondazione Smith Kline, Il Mulino, 2012.
- Brunner EJ et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane database of systematic reviews* 2007; 4:CD002128.
- Hooper L, Bartlett C et al. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2004; 1:CD003656.
- Thompson R et al. Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol. *Cochrane database of systematic reviews* 2013;3:CD001366.
- Hooper L, Thompson R et al. 2004b. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2004;4:CD003177.
- Waters E et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;12:CD001871.
- Thomas R, Perera R. School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001293.
- Brinn MP et al. Mass media interventions for preventing smoking in young people. *Cochrane database of systematic reviews* 2010;11:CD001006.
- Carson KV et al. Community interventions for preventing smoking in young people. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;7:CD001291.
- Stead LF, Lancaster T. Interventions for preventing tobacco sales to minors. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;1:CD001497.
- Priest N, Armstrong R, Doyle J, Waters E. Interventions implemented through sporting organisations for increasing participation in sport. *Cochrane database of systematic reviews* 2008;3:CD004812.
- Thomas R, Baker P, Lorenzetti D. Family-based programmes for preventing smoking by children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews* 2007;1:CD004493.
- Ringwalt C, Hanley S, Vincus AA et al. The prevalence of evidence-based drug use prevention curricula in the nation's high schools. *J Prim Prev* 2008; 29(6):479-488. doi:10.1007/s10935-008-0158-4.
- Ringwalt C, Vincus AA, Hanley S et al. The prevalence of evidence-based drug use prevention curricula in U.S. middle schools in 2008. *Prev Sci* 2011; 12(1):63-69. doi:10.1007/s11121-010-0184-3.
- Hanley S, Ringwalt C, Ennett ST et al. The prevalence of evidence-based substance use prevention curricula in the nation's elementary schools. *J Drug Educ* 2010;40(1):51-60.
- Sloboda Z, Pyakuryal A, Stephens PC et al. Reports of substance abuse prevention programming available in schools. *Prev Sci* 2008;9:276-87.
- Coffano E. *Guadagnare salute in adolescenza: Ricognizione delle esperienze di prevenzione e promozione della salute in Italia*. 2009. [[www.dors.it/public/ar3601/REPORT\\_progettoAdolescenti.pdf](http://www.dors.it/public/ar3601/REPORT_progettoAdolescenti.pdf)]
- Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-74.
- Glasziou P, Chalmers I, Green S, Michie S. Intervention synthesis: a missing link between a systematic review and practical treatment(s). *PLoS Med* 2014; 11(8):e1001690. doi:10.1371/journal.pmed.1001690.
- Faggiano F, Allara E, Giannotta F et al. Europe needs a central, transparent, and evidence-based approval process for behavioural prevention interventions. *PLoS Med* 2014; 11(10): e1001740. doi:10.1371/journal.pmed.1001740.



## Il ruolo dei *visiting friends and relatives* (VFRs) nella malaria da importazione: revisione della letteratura

### Visiting friends and relatives (VFRs) role on imported malaria: a literature review

Alessandra Casuccio, Palmira Immordino

Dipartimento di scienze per la promozione della salute e materno-infantile "G.D'Alessandro", Università degli studi di Palermo, Italy

**Corrispondenza:** Alessandra Casuccio; e-mail: [alessandra.casuccio@unipa.it](mailto:alessandra.casuccio@unipa.it)

#### Riassunto

**Obiettivo.** La rassegna analizza gli studi che valutavano, nel periodo 1987-2011, la prevalenza di malaria in un gruppo di viaggiatori, i *visiting friends and relatives* (VFRs), il cui impatto nella patologia è in crescita con l'aumento dei viaggi internazionali e dei fenomeni di migrazione.

**Metodi.** Sono stati valutati: la prevalenza della malaria, la durata del viaggio, l'età, il sesso, il Paese visitato, l'aderenza/compliance alle norme di prevenzione, particolarmente la chemiopprofilassi. Sono stati anche considerati i casi di malaria in VFRs in età pediatrica e nelle donne in gravidanza.

**Risultati.** Nei diversi studi, la malaria da importazione nei VFRs presenta oscillazioni in relazione al contesto dei viaggiatori. Tuttavia in età pediatrica e nelle donne in gravidanza, l'impatto della malaria emerge in maniera evidente.

**Discussione.** L'adesione dei VFRs alla chemiopprofilassi è bassa, e tra le motivazioni emergono le difficoltà economiche, il timore di effetti collaterali, e la bassa percezione del rischio. E' necessario implementare studi prospettici che definiscano i determinanti del rischio di malaria nei VFRs.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 23-28)

**Parole chiave:** malaria da importazione; Visiting Friends and Relatives; VFRs; viaggiatori

#### Abstract

**Objective.** In the last decades, increased numbers of travel to tropical destinations in combination with the enormous influx of immigrants have led to an increased number of imported malaria cases in developed countries. There is a group of immigrants regularly resident in malaria free areas, which travel to malaria endemic countries to visit their friends and relatives (VFRs). VFRs represent a high-risk group of contracting malaria. Publications presenting original data on malaria in VFRs were selected for a literature review.

**Methods.** We considered all data regarding prevalence of malaria in VFRs compared to the other groups of travelers, length of trip, group characteristics such as age, sex, country visited, and adherence to pre-travel recommendations, in particular, the compliance on the use of chemoprophylaxis, where such information was available. Studies related to malaria importation in VFRs in children and pregnant women were also included.

**Results.** Review of the literature revealed significant variations in the proportion of VFRs among imported malaria cases which may be due to differences in immigrant populations across the reporting countries. However, in studies focused on those at higher risk such as children and pregnant women, the prevalence of imported malaria was significantly higher compared to other types of travelers.

**Discussion.** Adherence to adequate preventive measures was low in VFRs. Significant reasons for not seeking pre-travel advice were economic and cultural issues, fear of the side effects due to chemoprophylaxis, and misconception about life-long immunity against malaria, and consequently, a low awareness about malaria risk. In order to implement preventive strategies focused on this high-risk group, prospective studies, which better define determinants of the risk of malaria in VFRs, are needed.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 23-28)

**Key words:** imported malaria; Visiting Friends and Relatives; VFRs; travelers

## INTRODUZIONE

La malaria rimane una malattia comune e mortale in molte zone tropicali e subtropicali. Gli ultimi dati raccolti dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) descrivono 107 Paesi e 3,3 miliardi di persone a rischio di trasmissione malarica, soprattutto nell'Africa subsahariana, dove si stima si siano verificati l'81% dei casi e il 91% dei decessi. I bambini sotto i cinque anni di età e le donne in stato di gravidanza sono i soggetti più gravemente colpiti.<sup>1</sup>

Gli Stati membri dell'Unione europea sono liberi dalla malaria dal 1975, anche se negli stessi territori è frequentemente documentata la presenza del vettore appartenente al genere *Anopheles*.<sup>2</sup> Nel corso degli ultimi 10 anni sono stati riportati casi sporadici di malaria autoctona in diversi Paesi; per lo più si trattava di casi di cosiddetta «malaria da aeroporto», registrati in Bulgaria, Francia, Germania, Grecia, Italia e Spagna.<sup>2</sup>

Tuttavia l'introduzione della malaria in Europa è più frequentemente «da importazione» come conseguenza dell'aumento dei viaggi, particolarmente internazionali, e delle migrazioni, e rappresenta di conseguenza un grave rischio per la salute dei viaggiatori nelle aree endemiche.<sup>3,4</sup> Il crescente numero di viaggi internazionali, particolarmente nelle zone tropicali e subtropicali, insieme con il notevole afflusso di immigrati provenienti da Paesi in cui la malaria è endemica, ha avuto un impatto significativo sui casi di malaria importata nei Paesi *malaria-free*.<sup>5</sup> Si stima che ogni anno 10-15 milioni di viaggiatori provenienti dall'Europa visitino aree endemiche per malaria e siano registrati 12.000-15.000 casi di malaria importati in Paesi dell'Unione europea, con un tasso medio di mortalità dello 0,4-3%.<sup>6</sup> La proporzione di casi di malaria importati in Europa da immigrati è aumentata negli ultimi 10 anni dal 14% all'86%.<sup>7</sup>

Tra le popolazioni di immigrati, i *visiting friends and relatives* (VFRs), rappresentano individui provenienti da Paesi a basso reddito e stabilitesi in Paesi ad alto reddito, che periodicamente si recano nei Paesi d'origine per visitare amici e parenti, e rappresentano fino al 50% dei viaggiatori internazionali.<sup>8</sup>

I VFRs sono stati descritti come un gruppo di viaggiatori particolarmente a rischio per alcune malattie legate ai viaggi, in particolare le malattie infettive, rispetto ad altri tipi di viaggiatori (turisti, viaggiatori per lavoro).<sup>9</sup> Il viaggio inteso come ritorno a visitare amici o parenti da parte di questa particolare categoria di viaggiatori (VFRs), è stato identificato come una condizione di rischio in seguito all'evidenza da parte degli esperti di medicina dei viaggi di un aumento della morbosità e mortalità per malattie viaggio-correlate in questo gruppo di soggetti, e quindi è necessario considerarli un gruppo di viaggiatori a parte, rispetto ai tradizionali turisti o viaggiatori per lavoro.<sup>8</sup>

Tra le motivazioni più accreditate è il fatto che gli immigrati VFRs si rechino più frequentemente in aree rurali, e che vi soggiornino più a lungo di coloro che si recano in aree a rischio per turismo o per lavoro, ma probabilmente in condizioni più protette dal punto di vista sanitario. Inoltre, in particolare per quanto riguarda la malaria, i VFRs possono avere una minore

percezione del rischio, legata principalmente alla convinzione errata di possedere un'immunità permanente nei confronti dell'infezione malarica,<sup>8</sup> e conseguentemente con un minor ricorso alle misure preventive disponibili quali repellenti, zanzariere, aria condizionata e chemioprophylassi.<sup>10,11</sup>

Diverse pubblicazioni si sono concentrate sulla salute dei viaggiatori VFRs, affrontando la valutazione del rischio, le diseguaglianze di salute, le barriere per l'accesso alla cura e alla medicina dei viaggi.<sup>12,13</sup> Altri studi hanno valutato le malattie viaggio-correlate specificamente nei VFRs: malaria, epatite virale, virus dell'immunodeficienza umana (HIV)/sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) e infezioni sessualmente trasmesse, confrontandole con i turisti e i viaggiatori d'affari.<sup>12-14</sup> In particolare per quel che riguarda la malaria da importazione, i VFRs possono rappresentare fino al 70% dei casi, costituendo il gruppo più significativo per la malaria da importazione nei Paesi sviluppati.<sup>9</sup>

Lo scopo di questa rassegna è presentare una revisione della letteratura al fine di evidenziare e definire il rischio di malaria da importazione nella popolazione di VFRs.

## METODI

Gli articoli sono stati selezionati impiegando il motore di ricerca MEDLINE/PubMed. Le parole chiave sono state: «malaria» e «visiting friends and relatives», associate dall'operatore booleano AND. Sono stati considerati tutti gli articoli, indipendentemente dall'anno e dalla lingua di pubblicazione. Dai 78 articoli risultanti, sono stati esclusi le revisioni sistematiche, gli articoli i cui obiettivi erano diversi o comunque non fornivano alcuna eventuale indicazione che poteva essere considerata utilizzabile nel presente studio (per esempio, le pubblicazioni che riguardavano: il ruolo degli operatori sanitari per la prevenzione della malaria; le conoscenze, attitudini e comportamenti dei viaggiatori; l'efficacia dei trattamenti terapeutici e/o preventivi nei riguardi della malaria, senza fornire dati su prevalenza ed incidenza della malattia nei distinti gruppi di viaggiatori). Infine sono stati esclusi quegli articoli in cui la popolazione in studio non riportava il numero di viaggiatori o di casi di malaria in non-VFRs impedendo in tal modo il confronto dei dati tra le popolazioni valutate.

Sono stati dunque considerati ai fini della presente revisione 22 articoli originali i cui dati principali e di interesse per questa revisione della letteratura sono stati tabulati e presentati in colonne distinte per:

- «setting dello studio»: si riferisce al Paese in cui la ricerca è stata condotta, oppure a dati di alcuni Paesi le cui informazioni sono state raccolte indirettamente, attraverso la consultazione delle piattaforme informatiche collegate alle principali reti di sorveglianza per le patologie internazionali (GeoSentinel, EuroTravNet ecc.); viene anche riportato nella stessa colonna il riferimento bibliografico dell'articolo;
- «anno»: si riferisce all'anno di pubblicazione dello studio;
- «periodo in studio»: riporta l'intervallo degli anni che sono stati considerati durante l'osservazione in studio;

- «numero totale di casi di malaria»: riporta il numero complessivo di casi di malaria osservati negli studi sia prospettici sia retrospettivi;
- «disegno dello studio»: si riferisce al tipo di studio epidemiologico inerente la ricerca descritta;
- «numero (%) di casi di malaria in VFRs»: riporta il dato specifico di casi osservati prospetticamente o desunti dalle schede di notifica per malaria nei viaggiatori VFRs, riportando anche, quando disponibili, i dati riguardanti particolari sottogruppi a rischio all'interno di questa categoria di immigrati viaggiatori, come per esempio i bambini al di sotto dei 14 anni di età e le donne in stato di gravidanza;
- «compliance e aderenza alla profilassi»: raccoglie i dati, quando disponibili, riguardanti l'eventuale adozione di misure preventive, e in particolare circa l'adesione alla chemioprolifassi antimalarica.

Dei 22 articoli selezionati in questa revisione, tre erano studi prospettici, condotti su viaggiatori, utilizzando questionari e interviste prima e dopo la permanenza nell'area endemica, oppure su pazienti con malaria, monitorando il follow-up, dopo la diagnosi e durante il ricovero presso i reparti di malattie infettive. Gli altri 19 articoli riguardavano indagini retrospettive rivolte ai casi di malaria identificati mediante la raccolta di dati desunti dalle schede di notifica di malattia infettiva, o attraverso l'utilizzo di banche dati informatizzate.

## RISULTATI

### VFRs e malaria da importazione: studi prospettici

Nei tre studi prospettici,<sup>15-17</sup> la frequenza della diagnosi di malaria da importazione nei VFRs rispetto alle altre due principali popolazioni di viaggiatori identificate considerando le diverse motivazioni del viaggio (turisti e viaggiatori per lavoro), oscillava tra il 25,8% e un massimo del 77,9% (tabella 1, pg 26).<sup>15,16</sup> Nei casi in cui era possibile estrapolare, per le varie categorie di viaggiatori, dati relativi alla durata del soggiorno nel Paese endemico, questa non sempre risultava correlata a un aumentato rischio di malattia.<sup>15,17</sup> L'oscillazione nei tassi di prevalenza è probabilmente riconducibile alla differente destinazione del viaggio, per esempio più a rischio nel caso dei VFRs che vivono in Francia e la cui destinazione è nella maggior parte dei casi l'Africa sub-sahariana dove è presente un'alta endemicità da *P. falciparum*.<sup>15</sup>

Relativamente alla valutazione di eventuali misure di prevenzione messe in atto in occasione del viaggio, in un caso<sup>15</sup> è stato possibile ricavare un dato indiretto relativo alla frequenza complessiva di viaggiatori che si sono recati presso un ambulatorio o centro di medicina dei viaggi prima della partenza, che si attestava al 48,3% senza distinzione per categoria di viaggiatori.

Per quanto riguarda la chemioprolifassi antimalarica, una percentuale oscillante tra il 30% e il 69% non aveva effettuato alcuna profilassi.<sup>15,17</sup> Tra coloro che dichiaravano di averla effettuata, soltanto nel 22,5% dei casi questa era stata effettuata in maniera corretta.<sup>15</sup> Tra le probabili motivazioni riportate, l'insorgenza di effetti collaterali (es: disturbi gastrointestinali) potrebbe averne limitato l'uso.<sup>15</sup>

### VFRs e malaria da importazione: studi retrospettivi

Per quanto riguarda i 19 studi retrospettivi, la frequenza di casi di malaria da importazione nei VFRs in confronto ad altri gruppi di pazienti con altre motivazioni per il viaggio, oscillava tra 27,1% e 82%, l'età mediana tra 31 e 38,7 anni, con una maggiore prevalenza nel sesso maschile (tabella 1).<sup>3,13,14,18-33</sup> I VFRs viaggiavano in media per un periodo più lungo dei viaggiatori tradizionali (31 vs. 21 gg). Per quanto riguarda le specie isolate nei casi, in una percentuale variabile tra il 67,6% e l'83,5% si trattava di *P. falciparum*, il che rispecchia la maggiore prevalenza di viaggi nell'area dell'Africa sub-sahariana, dove la presenza di questo plasmodio è endemica.

Così come evidenziato per gli studi prospettici, i tassi di incidenza di malaria oscillanti nei VFRs testimoniano l'estrema variabilità insita in questo gruppo di soggetti, la cui vulnerabilità nei confronti della patologia malarica è riconducibile innanzitutto al Paese visitato: per esempio, i VFRs che viaggiano verso l'Africa sub-sahariana hanno una probabilità ben 8 volte maggiore di contrarre la malaria rispetto a chi viaggia per turismo<sup>13</sup> e quindi al tipo di endemicità malarica presente. Tuttavia, ai fini della patologia giocano altresì un ruolo determinante la durata del viaggio, il periodo dell'anno, la modalità di alloggio e le abitudini di vita durante il soggiorno. Quando vengono considerati VFRs che si recano in Paesi con alta endemicità e per periodi relativamente lunghi, i tassi di incidenza risultano sempre elevati e comunque si mantengono sempre superiori a quelli rilevati negli altri tipi di viaggiatori.<sup>13</sup> Nonostante nei vari studi emerga in maniera ampiamente diffusa la mancanza di attenzione nei riguardi del ricorso alla chemioprolifassi da parte di tutti i gruppi di viaggiatori, indipendentemente dal Paese visitato e dalla durata del soggiorno, questa è marcatamente accentuata nel gruppo VFRs, con una percentuale di aderenza alla chemioprolifassi antimalarica che in un solo studio è stimata del 28,4%,<sup>23</sup> ma è praticamente non corretta o del tutto assente in tutti gli altri studi per cui erano disponibili tali dati.<sup>3,18-24,26</sup>

### Malaria da importazione nelle donne VFRs in gravidanza

Tra i *visiting friends and relatives* emergono alcuni sottogruppi che possono essere considerati ancora più a rischio di contrarre la malaria da importazione. In particolare, considerando le donne in stato di gravidanza, queste viaggiano spesso spinte dal desiderio di tornare a partorire nei Paesi di origine e quindi si trovano particolarmente esposte nei confronti della patologia malarica, sia per il lungo periodo che trascorrono nei loro Paesi, sia per il particolare stato della gravidanza che, oltre a modificare la condizione immunologica del soggetto, non permette di potere sempre assumere la chemioprolifassi.

Alcuni tra gli studi retrospettivi considerati nella presente revisione hanno messo in evidenza dati interessanti riguardanti i casi di malaria nelle donne VFRs in stato di gravidanza.<sup>23,27</sup> La percentuale di casi di malaria in questo sottogruppo di soggetti si attestava infatti tra l'83% e l'89% e in nessun caso veniva documentato il ricorso ad alcuni provvedimenti preventivi, e particolarmente alla chemioprolifassi antimalarica.<sup>23,27</sup>

Setting dello studio [Rif]	Anno	Periodo in studio	N totale casi di malaria	Disegno dello studio	N (%) di casi di malaria in VFRs	Compliance e aderenza alla profilassi
Spagna [3]	2008	Gennaio 1989 - Dicembre 2005	1.578	Retrospectivo sui casi di malaria	642 (40,7%) In totale 120 casi erano bambini al di sotto dei 15 anni di cui l'86,7% immigrati	Il 96,9% di tutti i casi incompleta o assenza di chemioprophilassi. Differenza significativa nell'aderenza tra i viaggiatori ( $p < 0,001$ ).
GeoSentinel Network [13]	2006	Novembre 1997 - Dicembre 2004	764	Retrospectivo sui casi di malattie legate al viaggio	481 (62,9%)	Il 16% dei VFRs riporta di aver ricevuto consigli prima del viaggio vs. il 62% dei turisti.
Canada [14]	2011	Gennaio 2004 - Dicembre 2007	157	Retrospectivo sui casi di malaria	83 (52,9%)	Di 9 VFRs di cui si avevano informazioni, il 66,7% aveva ricevuto consigli prima del viaggio.
Francia [15]	2013	Settembre 2002 - Gennaio 2007	553	Prospettico sui casi di malaria	431 (77,9%)	Il 48,3% aveva ricevuto consigli prima del viaggio. Nel 59,9% (di 222) assenza di chemioprophilassi. Il 22,5% di coloro che assumevano farmaci (40,1%) lo faceva in maniera corretta.
Canada [16]	2006	Novembre 1997 - Giugno 2003	143	Prospettico sui viaggiatori	143 casi malaria 37 in VFRs (25,8%)	
Regno Unito [17]	1990	Gennaio 1987 - Dicembre 1987	884	Prospettico sui viaggiatori	884 casi di malaria 597 in VFRs (67,5%)	Nei viaggiatori VFRs: nessuna chemioprophilassi nel 46% con destinazione Africa occidentale, nel 30% con destinazione Africa orientale, nel 69% con destinazione Sudest asiatico.
Spagna [18]	2010	1995 - 2007	60	Retrospectivo sui casi di malaria nei bambini (sotto i 14 anni d'età) ricoverati all'ospedale Mostoles di Madrid	14 in VFRs (23,3%) 46 (76,6%) in immigrati recenti. Nessun caso di malaria in viaggiatori turisti.	Nessuno tra i casi aveva effettuato chemioprophilassi (4 pazienti in modo irregolare).
Francia, Germania, Italia, Olanda, Norvegia, Spagna, Svezia, Svizzera, Regno Unito (EuroTravNet) [19]	2014	Gennaio 2011 - Dicembre 2011	482	Retrospectivo sui casi di malaria	222 (46%)	Il 24% dei VFRs aveva ricevuto consigli prima del viaggio contro una percentuale oscillante tra 55% e 93% in tutti gli altri gruppi.
Svizzera [20]	2007	Gennaio 2004 - Giugno 2005	22	Retrospectivo sui casi di malaria	14 (68,6%)	Il 20% dei VFRs aveva ricevuto consigli prima del viaggio vs. il 65% degli altri viaggiatori.
Canada (GeoSentinel-CanTravNet) [21]	2014	Settembre 2009 - Settembre 2011	94	Retrospectivo sui casi di malaria	34 (36,1%) 7 casi pediatrici di cui 5 (71,4%) immigrati recenti e 2 (28,6%) VFRs	Il 20,8% dei VFRs riceveva consigli prima del viaggio vs. gli altri gruppi di viaggiatori ( $p < 0,001$ ).
Olanda [22]	2013	1999 - 2011	559	Retrospectivo sui casi di malaria	152 (27,1%)	Nel 64,6% assenza di chemioprophilassi; nel 17,9% chemioprophilassi inadeguata; nel 17,5% chemioprophilassi corretta. Il 16% dei VFRs effettuava correttamente la chemioprophilassi.
Spagna [23]	2012	Gennaio 2000 - Giugno 2011 Gennaio 2005 - Giugno 2011	19	Retrospectivo sui casi di malaria	17 (89%)	Assenza di consigli prima del viaggio e di chemioprophilassi.
Spagna [24]	2011	Gennaio 1990 - Dicembre 2008	174	Retrospectivo sui casi di malaria in età pediatrica (<20 anni)	108 (62,1%)	Tra i VFR il 97,2% non ha effettuato correttamente la chemioprophilassi.
Regno Unito [25]	2008	Gennaio 1987 - Dicembre 2006	20.488	Retrospectivo sui casi di malaria	13.215 (64,5%)	Il 42% riferisce di aver assunto chemioprophilassi con differenze significative tra i viaggiatori. Il 7% dei VFRs diretti in Africa assumevano chemioprophilassi rispetto al 24% degli altri viaggiatori ( $p < 0,0001$ ).
Regno Unito [26]	2008	Gennaio 2000 - Dicembre 2004	313	Retrospectivo sui casi di malaria	147 (47%)	Nel 37% effettuata la chemioprophilassi.
Stati Uniti [27]	2012	Gennaio 2010 - Dicembre 2010	828 18 (in donne in gravidanza)	Retrospectivo sui casi di malaria	587 (71%) 15 donne in gravidanza VFRs (83%)	Il 25% aveva effettuato la chemioprophilassi. Tuttavia il 60% riportava una non aderenza alla chemioprophilassi raccomandata dal CDC.
Svizzera [28]	2012	Luglio 2007 - Dicembre 2008	2	Retrospectivo sui casi di malattie infettive viaggio-correlate in età pediatrica	2 (100%)	
Regno Unito [29]	2014	Gennaio 2007 - Dicembre 2007	573	Retrospectivo sui casi di malaria	450 (82%)	
Olanda [30]	2006	Gennaio 2000 - Dicembre 2002	302	Retrospectivo sui casi di malaria	171 (56,6%) 105 (35%) erano non immuni, di cui 10 (3,5%) figli di VFRs	
Canada [31]	2013	Gennaio 2000 - Dicembre 2011	295	Retrospectivo sui casi di malaria	56 (44%)	Il 23,8% aveva ricevuto consigli prima del viaggio. Il 48,4% di tutti i casi non aveva effettuato alcuna profilassi antimalarica.
Olanda [32]	2010	Gennaio 2000 - Dicembre 2007	2.346	Retrospectivo sui casi di malaria	1.243 (53%)	
Regno Unito [33]	2008	Gennaio 1993 - Dicembre 2006	8.273	Retrospectivo sui casi di malaria	3.402 (41,1%)	

**Tabella 1.** Studi epidemiologici prospettici e retrospektivi sul rischio di malaria da importazione nei VFRs. / **Table 1.** Perspective and retrospective studies on imported malaria in VFRs.

### Malaria da importazione nei figli di immigrati VFRs

Quanto detto per le donne VFRs in stato di gravidanza può essere considerato valido anche per i figli di immigrati VFRs che si recano con i genitori nei Paesi di origine.

In un articolo, stratificando il rischio per età, i pazienti di età inferiore ai 15 anni, indipendentemente dalla motivazione del viaggio, rappresentavano il gruppo con la più alta incidenza di malaria da importazione (3,2%; IC95% 2,6-3,9) rispetto alle altre fasce di età considerate.<sup>29</sup> In uno degli studi retrospettivi, che considerava casi di soggetti di età inferiore a 20 anni, l'età mediana risultava essere 9,6 anni con una leggera prevalenza di casi maggiore nel sesso femminile (57,5%).<sup>24</sup>

Tra gli articoli inclusi nella revisione alcuni riguardavano esclusivamente pazienti pediatriche.<sup>18,24,28</sup> In questi studi la frequenza dei casi di malaria importata era distinta tra immigrati recenti (soggetti che per la prima volta arrivavano da Paesi endemici) e VFRs, attestandosi rispettivamente al 76,6%<sup>18</sup> nei primi e tra il 23,3% e il 100% nei VFRs.<sup>18,24,28</sup>

In uno studio retrospettivo, condotto in Olanda sui casi di malaria da importazione in tutte le fasce di età, i pazienti erano definiti come «semi-immuni» (nel caso di soggetti nati in aree endemiche ma residenti in aree non endemiche) e «non immuni» (soggetti nati e residenti in aree non endemiche, tra i quali erano anche compresi i bambini nati da immigrati).<sup>30</sup> I «non-immuni» rappresentavano il 35% di tutti i casi e tra questi il 3,5% era costituito da bambini nati da genitori immigrati. Inoltre, le informazioni sulla chemioprolifassi in età pediatrica erano discordanti, variando tra il 31% dei casi che riportavano di aderire alla chemioprolifassi antimalarica, e altri in cui quest'ultima risultava totalmente assente.<sup>18,24,28</sup>

### CONCLUSIONI

La difficoltà di definire in maniera quantificata e precisa il rischio di malaria da importazione nelle popolazioni VFRs è riconducibile proprio alla varietà multi-etnica che si nasconde dietro questo acronimo. Infatti, l'essere VFRs non identifica di per sé una etnia, una fascia di età, una condizione sociale o economica, ma raccoglie sotto questa definizione tutti quei soggetti, di qualunque età, sesso e provenienza che, stabilitisi in Paesi sviluppati dopo esservi giunti come immigrati, periodicamente ritornano a rivedere i propri amici e familiari nei Paesi di origine che purtroppo ancora sono afflitti da un'elevata endemicità malarica.<sup>10,11</sup> Probabilmente, rispetto agli altri tipi di viaggiatori i VFRs vivono con maggiore sicurezza questi spostamenti e dunque non ritengono in molti casi di dover rivol-

gersi a centri di medicina dei viaggi per ricevere indicazioni di prevenzione o trattamenti di chemioprolifassi.<sup>8</sup>

Diversi studi riportano un minor utilizzo di chemioprolifassi per la malaria tra i VFRs, probabilmente riconducibile a: fattori di natura socioeconomica, difficoltà nella prescrizione del farmaco, timore e/o insorgenza di effetti collaterali e, infine, il ritenere la chemioprolifassi una «precauzione esagerata» per una patologia di «vecchia conoscenza».<sup>34,35</sup> Di contro, rispetto a questa sottovalutazione della patologia malarica, la letteratura riporta come la semi-immunità nei VFRs che risiedono per diversi anni in Paesi «malaria-free» diminuisca con il tempo, dando luogo alla possibilità non solo di recidive della patologia, ma anche a più gravi e severe manifestazioni cliniche della stessa.<sup>9</sup>

Inoltre, tra le motivazioni più frequentemente riportate da alcuni studi riguardo alla trascuratezza verso la chemioprolifassi, merita attenzione il prezzo troppo alto dei farmaci; ancora, tra coloro che dichiaravano di effettuare regolarmente la chemioprolifassi, numerosi sostenevano che comunque il costo rappresentava un notevole disagio.<sup>34,35</sup> A tale proposito, Widmer et al. suggeriscono come possibile soluzione per incoraggiare l'utilizzo di misure preventive nei confronti della malattia tra i VFRs il sovvenzionamento della chemioprolifassi antimalarica per i viaggiatori a basso reddito in visita in aree endemiche.<sup>36</sup> In conclusione, nonostante possa apparire complesso definire numericamente il rischio di malaria nei VFRs, questo risulta ben determinato quando si confronta l'impatto della malattia nei VFRs rispetto agli altri gruppi di viaggiatori, anche in considerazione del differente volume dei viaggiatori internazionali.<sup>19,21</sup> In particolare, il rischio nei VFRs diventa ancora più elevato quando si tratta di bambini e di donne in stato di gravidanza.<sup>18,23,24,27,28</sup>

La difficoltà, prevalentemente socioeconomica, nonché gli ostacoli che questi individui possono avere ad accedere alle informazioni e all'offerta degli strumenti di prevenzione, particolarmente per la malaria (per la quale al momento è ancora in sperimentazione un vaccino, RTS,S/AS01, la cui relativa efficacia lo potrebbe rendere al momento disponibile solo al fine di controllare la patologia nei Paesi africani con elevata endemicità<sup>37,38</sup>) richiedono la necessità di raggiungere queste popolazioni negli ambiti dei luoghi dove vivono e lavorano al fine di promuovere un'informazione capillare circa i rischi che possono correre nel momento in cui si sentono rassicurati dal ritorno ai luoghi di origine.

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia/References

- World Malaria Report. Geneva, World Health Organization, 2013. [[http://www.who.int/malaria/publications/world\\_malaria\\_report\\_2013/en/](http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2013/en/)]
- ECDC Meeting Report Consultation on Plasmodium vivax transmission risk in Europe. Stockholm, 17-18 January 2012. [<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/MER-Malaria-meeting.pdf>]
- Millet JP, Garcia de Olalla P, Carrillo-Santistevé P et al. Imported malaria in a cosmopolitan European city: a mirror image of the world epidemiological situation. *Malar J* 2008;7:56.
- Rey S, Zuzá I, Martínez-Mondéjar B et al. Imported malaria in an area in southern Madrid, 2005-2008. *Malar J* 2010;9:290.
- Monge-Maillou B, López-Vélez R. Migration and malaria in Europe. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4(1):e2012014.
- Odolini S, Gautret P, Parola P. Epidemiology of imported malaria in the mediterranean region. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2012;4(1):e2012031.
- Asking HH, Bruneel F, Burchard G et al.; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe. *Malar J* 2012;11:328.
- Pavli A, Maltezou HC. Malaria and travellers visiting friends and relatives. *Travel Med Infect Dis* 2010;8(3):161-68.
- Mascarello M, Gobbi F, Angheben A et al. Imported malaria in immigrants to Italy: a changing pattern observed in north eastern Italy. *J Travel Med* 2009;16:317-21.
- Bacaner N, Stauffer B, Boulware DR et al. Travel medicine considerations for North American immigrants visiting friends and relatives. *JAMA* 2004;291:2856-64.
- Angell SY, Cetron MS. Health disparities among travelers visiting friends and relatives abroad. *Ann Intern Med* 2005;142:67-72.
- Gautret P, Cramer JP, Field V; EuroTravNet Network. Infectious diseases among travellers and migrants in Europe, EuroTravNet 2010. *Euro Surveill* 2012;17(26):pii:20205
- Leder K, Tong S, Weld L et al.; GeoSentinel Surveillance Network. Illness in travelers visiting friends and relatives: a review of the GeoSentinel Surveillance Network. *Clin Infect Dis* 2006;43(9):1185-93.
- Bui YG, Trépanier S, Milord F et al. Cases of malaria, hepatitis A, and typhoid fever among VFRs, Quebec (Canada). *J Travel Med* 2011;18(6):373-78.
- Cordell H, Cailhol J, Matheron S et al. Atovaquone-proguanil in the treatment of imported uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria: a prospective observational study of 553 cases. *Malar J* 2013;12:399.
- Boggild AK, Yohanna S, Keystone JS, Kain KC. Prospective analysis of parasitic infections in Canadian travelers and immigrants. *J Travel Med* 2006;13(3):138-44.
- Phillips-Howard PA, Radałowicz A, Mitchell J, Bradley DJ. Risk of malaria in British residents returning from malarious areas. *BMJ* 1990;300(6723):499-503.
- Arnáez J, Roa MA, Albert L et al. Imported malaria in children: a comparative study between recent immigrants and immigrant travelers (VFRs). *J Travel Med* 2010;17(4):221-27.
- Warne B, Weld LH, Cramer JP et al.; EuroTravNet Network. Travel-related infection in European travelers, EuroTravNet 2011. *J Travel Med* 2014;21(4):248-54.
- Fenner L, Weber R, Steffen R, Schlägenhauf P. Imported infectious disease and purpose of travel, Switzerland. *Emerg Infect Dis* 2007;13(2):217-22.
- Boggild AK, Geduld J, Libman M et al. Travel-acquired infections and illnesses in Canadians: surveillance report from CanTravNet surveillance data, 2009-2011. *Open Med* 2014;8(1):e20-32.
- Vliegenthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, van Wolfswinkel ME et al. Severity of imported malaria: protective effect of taking malaria chemoprophylaxis. *Malar J* 2013;12:265.
- Jiménez BC, Cuadros-Tito P, Ruiz-Giardin JM et al. Imported malaria in pregnancy in Madrid. *Malar J* 2012;11:112.
- García-Villarrubia M, Millet JP, de Olalla PG et al. Epidemiology of imported malaria among children and young adults in Barcelona (1990-2008). *Malar J* 2011;10:347.
- Smith AD, Bradley DJ, Smith V et al. Imported malaria and high risk groups: observational study using UK surveillance data 1987-2006. *BMJ* 2008;337:a120.
- Nic Fhogartaigh C, Hughes H, Armstrong M et al. *Falciparum* malaria as a cause of fever in adult travelers returning to the United Kingdom: observational study of risk by geographical area. *QJM* 2008;101:649-56.
- Mali S, Kachur SP, Arguin PM; Division of Parasitic Diseases and Malaria, Center for Global Health; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Malaria surveillance-United States, 2010. *MMWR Surveill Summ* 2012;61(2):1-17.
- Hunziker T, Berger C, Staubli G et al. Profile of travel-associated illness in children, Zürich, Switzerland. *J Travel Med* 2012;19(3):158-62.
- Pinsent A, Read JM, Griffin JT et al. Risk factors for UK *Plasmodium falciparum* cases. *Malar J* 2014;13:298.
- Baas MC, Wetssteyn JC, van Gool T. Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J Travel Med* 2006;13(1):2-7.
- Lee CS, Gregson DB, Church D et al. Population-based laboratory surveillance of imported malaria in metropolitan Calgary, 2000-2011. *PLoS One* 2013; 8(4):e60751.
- van Rijckevorsel GG, Sonder GJ, Geskus RB et al. Declining incidence of imported malaria in the Netherlands, 2000-2007. *Malar J* 2010;9:300.
- Behrens RH, Alexander N. Malaria knowledge and utilization of chemoprophylaxis in the UK population and in UK passengers departing to malaria-endemic areas. *Malar J* 2013;12:461.
- Neave PE, Behrens RH, Jones CO. "You're losing your Ghanaianess": understanding malaria decision-making among Africans visiting friends and relatives in the UK. *Malar J* 2014;13:287.
- Behrens RH, Carroll B, Smith V, Alexander N. Declining incidence of malaria imported into the UK from West Africa. *Malar J* 2008;7:235.
- Widmer LL, Blank PR, Van Herck K et al. Cost effectiveness analysis of malaria chemoprophylaxis for travellers to west-africa. *BMC Infect Dis* 2010; 10:279.
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of the RTS,S/AS01 malaria vaccine during 18 months after vaccination: a phase 3 randomized, controlled trial in children and young infants at 11 African sites. *PLoS Med* 2014;11(7):e1001685.
- Targett G. Phase 3 trial with the RTS,S/AS01 malaria vaccine shows protection against clinical and severe malaria in infants and children in Africa. *Evid Based Med* 2014; pii: ebmed-2014-110089.

# Le *policy* di genomica in sanità pubblica in Italia: le sfide nella implementazione delle linee guida nel sistema sanitario nazionale

## Implementation of Italian guidelines on public health genomics in Italy: a challenging policy of the NHS

Stefania Boccia,<sup>1</sup> Antonio Federici,<sup>2</sup> Marco Colotto,<sup>1</sup> Paolo Villari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Sezione di igiene, Istituto di sanità pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore; <sup>2</sup>Direzione generale delle professioni sanitarie e delle risorse umane del Servizio sanitario nazionale, Ministero della salute; <sup>3</sup>Dipartimento di sanità pubblica e malattie infettive, Università di Roma "Sapienza"

**Corrispondenza:** Stefania Boccia; e-mail: stefania.boccia@ebph.it

### Riassunto

**Introduzione.** La rivoluzione genomica porta con sé un enorme potenziale di applicazione nel campo della sanità pubblica, ma anche interrogativi di tipo etico. L'Italia è il primo Paese europeo a essersi dotato di una *policy* di *public health genomics* (PHG), attraverso il Piano nazionale della prevenzione 2010-12 e successivo e, nel 2013, con linee guida dedicate.

**Metodi.** Questo lavoro passa in rassegna i principali atti di pianificazione strategica pubblicati in Italia per un'adeguata *governance* della genomica in sanità pubblica. Sono anche descritti aspetti rilevanti per un'appropriata implementazione delle *policy* di PHG, tra cui quelli etici e legali, le evidenze di efficacia e costo-efficacia, l'appropriatezza prescrittiva e la sostenibilità del sistema.

**Conclusioni.** E' necessario che i professionisti della sanità pubblica, di concerto con i decisori, continuino a perseguire la *governance* dei progressi scientifici in ambito genomico a tutela dei cittadini e della sostenibilità dei servizi sanitari. Appaiono altresì necessari interventi educativi specifici che formino in modo continuo gli operatori sanitari e informino i cittadini sulle potenzialità e i limiti attuali della genomica. Questo in un'ottica di *capacity building* che supporti i processi decisionali, e valuti gli esiti in termini di impatto sulla salute.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 29-34)

**Parole chiave:** genomica in sanità pubblica; medicina personalizzata; test genetici predittivi; Piano nazionale della prevenzione

### Abstract

**Background.** Genomics and related fields are becoming increasingly relevant in health care practice. Italy is the first European country that has a structured policy of Public Health Genomics. Nevertheless, what should be the role of genomics in a public health perspective and how public health professionals should engage with advances in genomics' knowledge and technology, is still not entirely clear.

**Methods.** A description of the regulatory framework made-up by the Italian government in the last years is provided. In order to implement the national guidelines on Public Health Genomics published in 2013, key issues including the ethical, legal and social aspects within an evidence-based framework should be warranted and are herewith discussed.

**Conclusions.** Genomics and predictive medicine are considered one of the main intervention areas by the National Prevention Plan 2010-2012, and dedicated guidelines were published in 2013. In order to implement such guidelines, we envisage a coordinated effort between stakeholders to guide development in genomic medicine, towards an impact on population health. There is also room to implement knowledge on how genomics can be integrated into health systems in an appropriate and sustainable way. Learning programs are needed to spread knowledge and awareness of genomics technology, in particular on genomic testing for complex diseases.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 29-34)

**Key words:** public health genomics; personalized medicine; predictive genetic testing; national prevention plan

## INTRODUZIONE

Nell'ultimo decennio i progressi nel campo della genomica hanno posto le premesse per la nuova era della «medicina predittiva», disciplina che si propone di «tipizzare» il paziente dal punto di vista della predisposizione individuale verso specifiche patologie e personalizzare, di conseguenza, la strategia terapeutica. L'esperienza degli ultimi anni ha tuttavia evidenziato un divario tra le enormi potenzialità derivanti dalla conoscenza del genoma e l'impatto che questa conoscenza ha sinora avuto sull'implementazione di programmi di salute, in particolare nell'ambito della prevenzione.

La genomica in sanità pubblica (*public health genomics*, PHG) si propone di colmare questo vuoto «trasferendo in maniera responsabile, efficace ed efficiente in sanità pubblica tutte le conoscenze e le tecnologie utili all'analisi del genoma per il miglioramento della salute delle popolazioni».<sup>1</sup> Il dibattito su come tale trasferimento possa realizzarsi nella pratica è ancora in pieno svolgimento e permangono ampie aree di incertezza.

La genomica oggi riveste un ruolo di primo ordine in diversi ambiti assistenziali:

### Prevenzione

I test genetici predittivi hanno lo scopo di individuare genotipi che comportano un aumentato rischio di malattia. Questi test studiano alterazioni geniche legate a un incremento contenuto del rischio ma che sottendono condizioni patologiche a elevata prevalenza nella popolazione (tumori, diabete, malattie cardiovascolari e altre).

L'integrazione di questi test in percorsi diagnostico-assistenziali può, in alcuni selezionati casi, ridurre l'impatto di alcune malattie sulla salute delle popolazioni.<sup>2</sup> È il caso dei tumori di mammella e ovaio associati a mutazioni del gene *BRCA*: attraverso il test si diagnosticano mutazioni che, seppure a bassa prevalenza nella popolazione (0,2-0,3%), sono associate a un rischio di sviluppare tali tumori, nell'arco della vita, che può superare il 70%. Nel 2014 la US Preventive Services Task Force<sup>3</sup> ha raccomandato lo screening sistematico, attraverso check list standardizzate, di tutte le donne con una storia familiare a rischio per presenza di mutazioni del gene *BRCA*. Le donne positive allo screening dovrebbero ricevere una consulenza genetica e, se indicato, il test *BRCA*. In questo senso, il PNP 2014-2018 prevede che si implementino percorsi per la prevenzione<sup>4</sup> del tumore ereditario della mammella che abbiano caratteristiche di complementarità e integrazione al percorso di screening già in essere per la prevenzione del tumore della mammella.

### Diagnosi

I test genetici diagnostici sono finalizzati a effettuare una diagnosi o a confermare il sospetto clinico di una determinata malattia. Tra questi, i test preclinici identificano mutazioni responsabili di malattie a insorgenza tardiva, asintomatiche al momento del test. Un esempio è il test genetico *APC* finalizzato a diagnosticare mutazioni responsabili di forme ereditarie di carcinoma coloretale.

### Terapia

La farmacogenomica studia l'influenza dei geni nella risposta individuale ai farmaci ed è entrata di diritto nell'agenda delle agenzie regolatorie del farmaco europee e americane.<sup>5</sup> L'FDA fornisce informazioni specifiche sull'impiego clinico dei marcatori genetici e raccomandazioni specifiche sull'uso dei test genetici prima della somministrazione di alcuni farmaci (come, per esempio, abacavir e mercaptopurina).

Va infine citato il campo della ricerca che, nell'ambito della genomica in sanità pubblica, è di tipo traslazionale e ha come obiettivo quello di definire linee guida *evidence-based*, utilizzando un approccio interdisciplinare, definibile secondo un modello in quattro fasi:<sup>6</sup>

T1: inserire una scoperta *genome-based* in un'applicazione in ambito sanitario;

T2: definire il valore dell'applicazione genomica nella pratica sanitaria, per sviluppare linee guida *evidence-based*;

T3: studiare i modelli per l'implementazione delle linee guida *evidence-based* nella pratica clinica, attraverso ricerche sulle modalità di trasferimento, disseminazione e diffusione delle nuove tecnologie;

T4: valutare gli esiti sulla salute di un'applicazione genomica nella pratica clinica reale.

Attualmente la qualità e la quantità delle evidenze scientifiche disponibili riguardo l'efficacia e il costo-efficacia dei test genetici predittivi e dei test farmacogenetici si limita a poche esperienze.<sup>7,8</sup>

## LA GENOMICA NELLA PROGRAMMAZIONE NAZIONALE

L'Italia è stato il primo Paese europeo a dotarsi di un Piano nazionale per la genomica in sanità pubblica.<sup>9</sup>

Alcuni atti di pianificazione dedicati alla genomica sono stati particolarmente significativi:

- Accordo tra il Ministro della salute, le Regioni e le Province autonome del luglio 2004 sul documento «Linee-guida per le attività di genetica medica». Si tratta di un documento a carattere di linea guida tecnico-professionale dedicato all'ambito specifico dei test genetici.

- PNP 2010-12,<sup>10</sup> che ha identificato la medicina predittiva, nel cui ambito è ricondotta la genomica, come una delle quattro macroaree rispetto alle quali il Ministero e le Regioni si sono impegnate a intervenire. Tale impegno è stato ripreso e ulteriormente specificato nell'ambito delle azioni centrali previste dal PNP. Punto qualificante di questo iter è stato quello di avere coinvolto esperti di varie discipline raccolti nel GENISAP (Network italiano per la genomica in sanità pubblica, [http://istituti.unicatt.it/igiene\\_1830.html](http://istituti.unicatt.it/igiene_1830.html)). Nuovamente, nel PNP 2014-18 viene menzionato nel capitolo 2.1, al paragrafo «Strategie basate sull'individuo», l'approccio di *public health genomics* nell'implementazione dei percorsi per la prevenzione del tumore ereditario della mammella.

- «Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica» approvate con l'Intesa Stato-Regioni e Pubbliche amministrazioni del marzo 2013. Questa intesa focalizza il problema di



come sviluppare un'articolata e coerente azione di governo, e declina le strategie di intervento in 18 azioni prioritarie di sistema delineate secondo il *framework* della *stewardship*, raccolte in 6 macroambiti (tabella 1).

**UTILIZZO DELLA GENOMICA IN SANITÀ PUBBLICA: ASPETTI RILEVANTI**

**Aspetti etici, legali e sociali (ELSI)**

Le implicazioni ELSI legate all'impiego dei test genetici sono numerose. In particolare, l'enorme diffusione che i test diretti al consumatore hanno avuto negli ultimi anni hanno destato preoccupazione in diversi Paesi dell'Unione europea,<sup>11</sup> in quanto l'attuale ambito regolatorio risulta del tutto inadeguato, e sono ancora irrisolte numerose implicazioni di carattere etico. La richiesta di test genetici, in particolare quelli disponibili direttamente al consumatore (DTC) anche online, in assenza di

una prescrizione medica e senza una valutazione di validità clinica e di utilità da parte di professionisti esperti, è una pratica che sta divenendo sempre più comune e che porta con sé rischi importanti di natura etica e in termini di salute individuale e pubblica. Gli utenti dei test, ricevuto il risultato, hanno bisogno di informazioni integrative da parte di persone qualificate, in particolare genetisti, per interpretare i risultati ed esplorare le possibili scelte conseguenti al risultato del test. Questa parte di prestazioni ricade spesso sul SSN, con costi aggiuntivi non giustificati in caso di esami non appropriati. E' pertanto necessaria una regolamentazione che garantisca un elevato livello di trasparenza e veridicità nella pubblicizzazione dei DTC e, auspicabilmente, un coinvolgimento da parte di medici prescrittori. Vanno inoltre sempre mantenuti rigorosi standard etici sul consenso e sulla *privacy*, onde evitare possibili stigmatizzazioni

<p>1. Definire la <i>policy</i> e l'assetto di sistema</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ stabilire regole e criteri per integrare la genomica nella sanità pubblica, sulla base di valutazioni di efficacia e di costo/beneficio</li> <li>■ stimolare e promuovere la ricerca di base e applicata nel campo della genomica, all'interno della rete degli IRCCS e di altri enti di ricerca sanitaria</li> <li>■ aumentare l'impatto delle campagne informative per gli utenti e per gli operatori</li> </ul>
<p>2. Esercitare influenza sugli interlocutori (azioni di indirizzo)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ raccolta e diffusione delle prove di efficacia e di costo/beneficio per le principali tecnologie nel campo della prevenzione e della farmacogenomica</li> <li>■ Intesa Stato-Regioni sul coordinamento delle attività di ricerca genomica traslazionale e applicata in genomica</li> <li>■ rapporti periodici dell'attività di valutazione (di cui all'azione 2.1) delle tecnologie nel campo della prevenzione e della farmacogenomica per la valutazione sulla inseribilità di specifiche prestazioni nei LEA</li> <li>■ documenti di indirizzo per:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- la definizione di un sistema di criteri e standard di qualità, basati sulle migliori evidenze e, per quanto possibile, coerenti con eventuali altre analoghe esperienze nella Comunità europea, per potere identificare laboratori di riferimento nei rispettivi territori</li> <li>- la definizione dei criteri e delle modalità per l'attuazione delle survey sulle attività dei laboratori che, sul territorio, offrono test genetici predittivi</li> </ul> </li> </ul>
<p>3. Garantire la realizzazione delle politiche (strumenti per realizzare la programmazione)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ definire l'assetto istituzionale, scientifico e organizzativo di sistema per la <i>governance</i> della genomica nella sanità pubblica</li> <li>■ documento di consenso per la valutazione delle tecnologie genomiche comprendente:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'adozione di un modello integrato di riferimento</li> <li>- linee di sviluppo per la costituzione di un sistema di valutazione</li> </ul> </li> <li>■ linee guida per l'uso di test genetici all'interno dei programmi di prevenzione e dei percorsi clinico-assistenziali basati su test genetici, articolate per malattie mendeliane e non mendeliane</li> <li>■ definire un percorso di <i>best practice</i> per l'introduzione di un test genetico nella pratica</li> <li>■ programma di comunicazione rivolto a medici e cittadini, che preveda forme differenziate di informazione e forme di aggiornamento anche mediante la formazione on-line</li> </ul>
<p>4. Stabilire e mantenere collaborazioni e <i>partnership</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ realizzazione di una rete istituzionale tra Ministero della salute, Regioni, AGENAS e Istituto superiore di sanità</li> <li>■ programma organico di formalizzazione delle <i>partnership</i> Reti e <i>partnership</i> con le associazioni dei professionisti e dei pazienti</li> </ul>
<p>5. Garantire la responsabilità (<i>accountability</i>, responsabilizzare gli operatori)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ documento di linee guida che coordini e suggerisca alle associazioni delle varie figure degli operatori sanitari, nonché alle istituzioni responsabili della formazione, i livelli essenziali di formazione specialistica e le <i>core competences</i> di cui devono essere dotate diverse figure professionali</li> <li>■ piano di comunicazione con il cittadino</li> <li>■ definizione di strategie e programmi di <i>empowerment</i> dei cittadini</li> </ul>
<p>6. Gestione basata sulla conoscenza</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ valutazione dell'impatto che le tecnologie basate sulla genomica hanno per il sistema sanitario</li> <li>■ attivazione di un flusso di dati correnti funzionale alla valutazione dell'uso di tecnologie basate sulla genomica nell'ambito del sistema sanitario nazionale</li> </ul>

**Tabella 1.** Sintesi delle azioni prioritarie di sistema e dei prodotti programmati dall'Intesa del 13.3.2013, «Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica» secondo il modello della *stewardship*.<sup>10</sup>

**Table 1.** Summary table of system priority actions and results programmed by the Agreement of 3.13.2013, «Guidelines on genomics in public health» according to the the model of *stewardship*.<sup>10</sup>

in base al corredo genetico individuale. Laddove poi le evidenze scientifiche sull'utilità clinica di un test siano incomplete o assenti, ciò dovrebbe essere chiaramente esplicitato al consumatore. In questo senso il Public and professional policy committee della Società europea di genetica umana ha pubblicato una serie di raccomandazioni critiche sull'uso e sulle applicazioni dei test diretti al consumatore.<sup>12</sup>

### Appropriatezza

In Italia, come negli altri Paesi a economia di mercato, la disponibilità di test genetici è guidata sovente dalla fattibilità tecnica e dal potenziale commerciale, più che dalla evidenza scientifica della loro utilità. Diverse evidenze dimostrano in Italia un utilizzo non appropriato dei test genetici: a fronte, per esempio, di un numero molto elevato di strutture eroganti test e di un utilizzo dei test in aumento negli ultimi anni (+38%), il *counseling* genetico viene effettuato solo in un numero limitato di casi.<sup>13</sup> Il numero complessivo di test genetici eseguiti lascia supporre che una quota significativa di soggetti con suscettibilità genetica al tumore della mammella e del colon-retto non effettui i test, mentre la prescrizione di test genetici predittivi del rischio di eventi cardiovascolari, che hanno basso valore predittivo, è diffusa in alcune regioni del nostro Paese, nonostante le evidenze scientifiche abbiano dimostrato l'assenza della loro utilità clinica.<sup>14</sup>

### Qualità dei servizi

Una ricerca recente ha messo in evidenza che i laboratori che eseguono test genetici predittivi per il tumore della mammella e del colon-retto lavorano in modo non coordinato, oltre a mancare linee guida autorevoli, percorsi regionali concordati e controlli di qualità.<sup>1</sup> E' stata anche rilevata una fortissima eterogeneità tra i laboratori per quanto concerne le procedure adottate, le tariffe, le prestazioni e i tempi di refertazione.

I dati attualmente disponibili indicano quindi che, a causa della mancanza di linee guida condivise e di direttive nazionali o regionali, nonché di enti accreditatori, le modalità di prescrizione ed erogazione dei test sono molto eterogenee. Inoltre, non appare chiaro a chi competa l'interpretazione dei risultati. In questo contesto una forte garanzia di qualità è collegata a percorsi di accreditamento, così come individuato dalle «Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica»,<sup>10</sup> al riguardo, vanno rilevate sia l'eventualità di un percorso di accreditamento volontario, seguendo le indicazioni proposte dalla Società italiana di genetica umana e dalla European cooperation for accreditation,<sup>15</sup> sia il fatto che attualmente, in Italia, l'accreditamento istituzionale specifico per le strutture di genetica medica è stato realizzato solo in alcune Regioni (es: Emilia-Romagna), mentre numerose strutture, in assenza dei requisiti per la disciplina, hanno ottenuto certificazioni secondo la norma UNI EN ISO 9001-2008.

La valutazione della qualità dei servizi deve tenere conto non soltanto dei momenti di prescrizione ed esecuzione del test genetico, ma anche dei percorsi diagnostico-assistenziali a carattere olistico e multidisciplinare che, oltre a tenere conto del test, consideri centrale il ruolo dell'ambiente con i fattori di ri-

schio che da esso derivano. In quest'ottica è importante individuare i possibili modelli di offerta da implementare per consentire l'introduzione appropriata dei test genetici nell'assistenza sanitaria e in sanità pubblica.

Quanto detto vale in particolare per i test genetici predittivi, il cui tema è molto dibattuto nella letteratura specifica recente.<sup>6,16</sup> Al momento non esistono evidenze che i test predittivi possano essere inseriti nell'ambito dell'assistenza primaria, eccezion fatta per il carcinoma della mammella ereditario. Per quanto riguarda i programmi di screening, la prospettiva, in base alle evidenze disponibili, è che questi possano essere integrati in percorsi diagnostico-assistenziali in casi estremamente selezionati sulla base dei dati clinici e della storia familiare del paziente e dei suoi consanguinei, come è avvenuto per il carcinoma della mammella e dell'ovaio.

Relativamente alle competenze professionali e alle necessità di *capacity building*, è noto che anche nell'ambito dei test genetici i medici rappresentano i decisori finali del sistema, sostenendo la maggiore responsabilità dell'utilizzo appropriato dei test. Un'indagine trasversale effettuata tramite questionario autosomministrato su un campione rappresentativo di medici di due Regioni italiane denota che c'è un ampio margine per migliorare conoscenze, attitudini e comportamenti professionali (relativamente ai test genetici predittivi per alcune forme di tumore), anche alla luce del fatto che esiste una correlazione tra la formazione specifica e l'atteggiamento professionale.<sup>17</sup> Leggermente migliori sono le conoscenze e, soprattutto, le attitudini degli igienisti, figure coinvolte nello svolgimento delle attività di prevenzione e nell'organizzazione dei sistemi sanitari. Secondo i risultati di una survey condotta su un campione rappresentativo degli iscritti alla Società italiana di igiene, medicina preventiva e sanità pubblica (SIIP), quasi tutti gli igienisti conoscono la definizione di test genetico predittivo e le conoscenze risultano comunque elevate anche quando si affrontano argomenti specifici quali la validità analitica, la validità clinica e l'utilità clinica.<sup>18</sup>

### Sostenibilità (costi) e garanzie (LEA)

E' chiaro che nell'attuale contesto di grave crisi economico-finanziaria e di forti preoccupazioni circa la sostenibilità dei sistemi sanitari pubblici, il tema dell'impatto economico sul SSN dei test genetici è di rilevante attualità. Una tale stima sarà possibile solo attraverso la reingegnerizzazione dei sistemi informativi correnti, tenendo presente che alcune Regioni (per esempio, l'Emilia-Romagna) si stanno già muovendo in maniera appropriata ed efficace.

Benché non siano al momento disponibili elementi solidi per stimare l'impatto a breve e a medio termine delle applicazioni della genomica in medicina, è indubbio che, anche in termini di costi, una delle preoccupazioni principali di politica sanitaria debba essere quella di contrastare l'utilizzo inappropriato dei test genetici. Per valutare l'appropriatezza dell'introduzione delle applicazioni genetiche/genomiche nella pratica clinica e di sanità pubblica è stato sviluppato un *framework* metodologico che considera i test genetici in termini di validità analitica, validità clinica, utilità clinica, rischi e benefici,

oltre che l'esistenza di raccomandazioni *evidence-based*.<sup>19</sup> Diversi test genetici predittivi (che includono i già citati test per le forme ereditarie di carcinoma mammario e ovarico, per la sindrome di Lynch e per l'ipercolesterolemia familiare) e test farmacogenetici sono di dimostrata validità analitica e di utilità clinica e per essi sono già disponibili linee guida autorevoli che ne raccomandano l'utilizzo appropriato in popolazioni selezionate in base al rischio.

L'assetto istituzionale del sistema sanitario prevede che l'assicurazione di prestazioni, con caratteristiche di appropriatezza, sia attuata mediante il sistema dei LEA; solo i test predittivi che abbiano superato un rigoroso vaglio di appropriatezza potranno rientrare nelle garanzie del cittadino ed è responsabilità del SSN provvedere alla loro erogazione secondo modelli organizzativi di offerta da definire secondo lo spirito delle Linee di indirizzo.<sup>10</sup>

### Comunicazione e formazione

La formazione dei prescrittori e delle figure sanitarie coinvolte nell'utilizzo dei test genomici ha come obiettivo principale quello di ridurre l'inappropriatezza nell'utilizzo di tali test, con particolare riferimento alle fasi d'indirizzo al test, di interpretazione del risultato e della conseguente attivazione del percorso assistenziale più adatto al paziente. Tale percorso per sua natura dovrà avere un approccio "di sistema" al paziente e prevedere, in molti casi, il coinvolgimento di diverse figure professionali che sappiano integrare i dati della genomica con quelli che derivano dallo studio dell'ambiente del paziente. La strategia per raggiungere tale obiettivo è quella della formazione, attraverso l'elaborazione di contenuti formativi per il *pre* e il *post lauream* oltre che per l'educazione continua.

Il già citato documento d'intesa, «Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica»<sup>10</sup> sottolinea come la diffusione delle migliori pratiche e l'uso appropriato delle tecnologie genomiche passino necessariamente attraverso un'opera capillare di informazione e formazione di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza sanitaria, per fornire loro metodi efficaci e realistici di integrazione di questa nuova disciplina nella pratica professionale. Interventi formativi specifici appaiono fortemente necessari per l'uso appropriato e responsabile sia dei test predittivi sia di quelli farmacogenomici.

E' mandatorio che la formazione sia rivolta anche al cittadino, il cui *empowerment* risulta indispensabile al fine di arginare, per esempio, il fenomeno dell'acquisto indiscriminato dei DTC e il conseguente possibile moltiplicarsi di richieste di approfondimenti diagnostici totalmente decontestualizzati da un percorso clinico virtuoso e svincolati da ogni evidenza scientifica. Nell'immediato appare necessario ampliare l'offerta formativa con l'implementazione e la diffusione a livello locale, regionale e nazionale di corsi di aggiornamento e formazione continua residenziali, dell'*e-learning* e del *web-learning*. Esperienze significative in tal senso sono state implementate in diverse Regioni italiane nell'ambito della realizzazione del progetto CCM 2011 «Applicazioni della genomica in sanità pubblica:

evidenze e indicazioni per un uso appropriato dei test genetici per malattie complesse nella pratica clinica» coordinato dall'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma e che coinvolge, oltre al Lazio, Veneto, Toscana, Liguria, Emilia-Romagna e Lombardia.<sup>20</sup>

Tra gli obiettivi del progetto, in larga parte già realizzati, l'organizzazione e la realizzazione di corsi residenziali e di un corso FAD in materia di medicina predittiva, test genomici, integrazione delle conoscenze genomiche nei percorsi clinici. Altro obiettivo, tuttora in corso di realizzazione, è la costruzione di un portale web destinato sia ai cittadini sia agli operatori sanitari, cui sarà possibile accedere dal sito del Ministero della salute, che renda disponibili i dati riferiti ai laboratori italiani che erogano test genetici, e in cui siano fruibili al cittadino approfondimenti da parte di esperti su malattie per le quali i test possono essere usati e quale ne sia il ruolo e il reale valore nell'ambito del processo diagnostico.

### CONCLUSIONI E PROSPETTIVE

Il principale obiettivo nella realtà nazionale è quello di finalizzare la messa in atto di strumenti operativi e di sistema già identificati (tabella 1) dall'Intesa tra Stato, Regioni e Province autonome. Ciò richiede innanzitutto un sostanziale investimento nel migliorare la *governance*, iniziando dal coordinamento interistituzionale; ma è anche necessario un investimento di risorse professionali e finanziarie nei seguenti ambiti di ricerca:

- valutazioni di efficacia e costo-efficacia delle nuove tecnologie genomiche;
- ricerca traslazionale, che assista il processo decisionale, individui i modelli organizzativi e di offerta, formi gli operatori sanitari, informi i cittadini e i pazienti, valuti gli esiti in termini di salute della popolazione.

E' tuttavia anche riconoscibile una prospettiva più ampia, in senso sia culturale sia geografico e politico. Lo sviluppo della genomica sta infatti rivoluzionando il panorama della medicina. Lo sviluppo scientifico, economico e culturale di questa "rivoluzione" offre nuove opportunità per i pazienti e i cittadini, ma sollecita nuove assunzioni di responsabilità.

La consapevolezza delle opportunità e delle responsabilità che esse comportano è ormai diffusa internazionalmente e in particolare nella Comunità europea. A livello della Commissione europea, oltre un forte impegno sul versante della ricerca sia progressivo che futuro (cfr. programma Horizon 2020) e su quello regolatorio, si moltiplicano le iniziative di studio e valutazione e la promozione di *network* in stati con sistemi sanitari molto eterogenei.

Emerge però con chiarezza, a causa dell'importanza dei fenomeni, delle grandezze economiche e della moltiplicazione delle iniziative, la necessità di assumere una prospettiva di governo, a tutela dei cittadini e dei professionisti e della sostenibilità dei servizi sanitari.

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia/References

1. Boccia S, Simone B, Gualano MR et al. La Genomica in sanità pubblica: sintesi delle evidenze e delle conoscenze disponibili sull'utilizzo della genomica ai fini della prevenzione. *IJPH* 2012;9(Suppl 1):1-47.
2. Khoury MJ, Coates RJ, Fennell ML et al. Multilevel research and the challenges of implementing genomic medicine. *JNCI Monographs* 2012;2012(44):112-20.
3. Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2014;160(4):271-81.
4. Proposta di intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il Piano Nazionale per la Prevenzione 2014-2018.
5. European Medicines Agency: human regulatory. [<http://www.ema.europa.eu>] (Ultimo accesso 24.9.2014).
6. Boccia S, Mc Kee M, Adany R et al. Beyond public health genomics: proposals from an international working group. *Eur J Public Health* 2014. pii: cku142.
7. Becker F, van El CG, Ibarreta D et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. Background document to the ESHG recommendations on genetic testing and common disorders. *Eur J Hum Genet* 2011;19(Suppl 1):S6-44.
8. Teutsch SM, Bradley LA, Palomaki GE et al. (EGAPP Working Group). The Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Initiative: methods of the EGAPP Working group. *Genet Med* 2009;11(1):3-14.
9. Simone B, Mazzucco W, Gualano MR et al.; GENISAP Network. The policy of public health genomics in Italy. *Health Policy* 2013;110:214-19.
10. Linee di indirizzo sulla genomica in sanità pubblica approvate dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano con l'Intesa Stato-Regioni del 13 marzo 2013. [<http://www.statoregioni.it/dettaglioDoc.asp?idprov=11730&iddoc=39990&tipodoc=2&CONF=>]
11. Fears R, ter Meulen V; EASAC-FEAM Working group. The perspective from EASAC and FEAM on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet* 2013;21(7):703-707.
12. European Society of Human Genetics. Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet* 2010;18:1271-73.
13. Dallapiccola B, Torrente I, Agolini E et al. A nationwide genetic testing survey in Italy, year 2007. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2010;14:17-22.
14. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working group. Recommendations from the EGAPP Working group: genomic profiling to assess cardiovascular risk to improve cardiovascular health. *Genet Med* 2010;12(12):839-43.
15. Dallapiccola B, Lauretti T, Giardino D, Mingarelli R. Censimento SIGU 2011 Strutture di genetica medica in Italia. XVI Congresso nazionale SIGU. Roma, 25-28 settembre 2013.
16. Khoury MJ, Janssens AC, Ransohoff DF. How can polygenic inheritance be used in population screening for common diseases? *Genet Med* 2013;15:437-43.
17. Marzuillo C, De Vito C, Boccia S et al. Knowledge, attitudes and behavior of physicians regarding predictive genetic tests for breast and colorectal cancer. *Prev Med* 2013; 57: 477-82.
18. Marzuillo C, De Vito C, D'Addario M et al. Are public health professional prepared for public health genomics? A cross sectional survey in Italy. *BMC Health Serv Res* 2014;14:239.
19. Khoury MJ, Bowen MS, Burke W et al. Current priorities for public health practice in addressing the role of human genomics in improving population health. *Am J Prev Med* 2011;40: 486-93.
20. Mazzucco W, Ricciardi W, Boccia S. Addressing the gap between genetics knowledge and clinical practice: a pilot study to implement genetics education among physicians in Italy. *IJPH* 2012;9(4):e-8673.